



QUANTIFICAÇÃO DA GRAVIDADE DO ENFISEMA PULMONAR A PARTIR DE IMAGENS DE TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE TÓRAX

Rhenan Bartels Ferreira

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Engenharia Biomédica, COPPE, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor em Engenharia Biomédica.

Orientador: Alysson Roncally Silva Carvalho

Rio de Janeiro
Agosto de 2019

QUANTIFICAÇÃO DA GRAVIDADE DO ENFISEMA PULMONAR A PARTIR
DE IMAGENS DE TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE TÓRAX

Rhenan Bartels Ferreira

TESE SUBMETIDA AO CORPO DOCENTE DO INSTITUTO ALBERTO LUIZ
COIMBRA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA DE ENGENHARIA (COPPE)
DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO COMO PARTE DOS
REQUISITOS NECESSÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE DOUTOR
EM CIÊNCIAS EM ENGENHARIA BIOMÉDICA.

Examinada por:

Prof. Alysson Roncally Silva Carvalho, D.Sc.

Prof. Fernando Augusto Bozza, D.Sc.

Prof. Jurandir Nadal, D.Sc.

Prof. Pedro Leme Silva, D.Sc.

Prof. Wagner Coelho de Albuquerque Pereira, D.Sc.

RIO DE JANEIRO, RJ – BRASIL
AGOSTO DE 2019

Ferreira, Rhenan Bartels

Quantificação da gravidade do enfisema pulmonar a partir de imagens de tomografia computadorizada de tórax/Rhenan Bartels Ferreira. – Rio de Janeiro: UFRJ/COPPE, 2019.

XVIII, 156 p.: il.; 29,7cm.

Orientador: Alysson Roncally Silva Carvalho

Tese (doutorado) – UFRJ/COPPE/Programa de Engenharia Biomédica, 2019.

Referências Bibliográficas: p. 113 – 122.

1. Tomografia Computadorizada. 2. Enfisema Pulmonar. 3. Deficiência de alfa-1 antitripsina. I. Carvalho, Alysson Roncally Silva. II. Universidade Federal do Rio de Janeiro, COPPE, Programa de Engenharia Biomédica. III. Título.

*Ao meu pai Marcilio Soares
Ferreira (In Memoriam) por ser
um grande homem e meu eterno
exemplo. Ainda penso em seus
conselhos antes de dar qualquer
passo à frente.*

Agradecimentos

Primeiramente gostaria de agradecer a meu pai (*in memoriam*). Sem você nada disso seria possível. Além do apoio estrutural, sempre foi minha inspiração. Este trabalho foi feito pensando em você, assim como tudo que virá em seguida.

A minha querida mãe, que sempre fez de tudo para me proteger e para fazer do mundo um lugar melhor pra mim. Seu carinho me faz ter certeza que você sempre será meu porto seguro, que independente do que aconteça eu sempre poderei voltar pra casa. Como diria uma canção popular: “eu sei que ela nunca compreendeu os meus motivos de sair de lá, mas ela sabe que depois que cresce o filho vira passarinho e quer voar”. Sei que você sempre continuará a me abençoar. Muito obrigado, mãe!

Aos meus queridos irmãos Wander e Analu, por sempre me receberem de braços abertos e sorriso no rosto toda vez que eu retornava à nossa terrinha. Vocês são minha inspiração para alçar voos cada vez mais altos.

Ao meu grande amigo Álvaro Justen, que foi e ainda é minha inspiração. Seus conselhos me fazem ser não só um programador melhor, mas uma pessoa melhor. Todas as habilidades técnicas e humanas que aprendi com você foram essenciais para o desenvolvimento deste trabalho.

Ao meu inestimável amigo Tiago Peçanha, por ter me ensinado, lá atrás em 2011, o que é ciência. E por ter me guiado durante essa jornada desde a iniciação científica. Você foi minha grande motivação para continuar na área acadêmica.

Ao meu amigo Henrique de Andrade, que foi meu companheiro de luta durante a escrita desta tese. Foram incontáveis dias de suporte que me fizeram sair do outro lado. Sua visão de mundo é incrível e me fizeram sonhar mais alto. Hoje sei que o mundo é pouco pra gente.

Ao querido Felipe Ferreira, por ser uma de minhas referências e me manter motivado quando tudo parecia perdido. Seus ensinamentos sobre desenvolvimento de software do tipo: “o que não tem não quebra” ou “não requer prática nem tão pouco habilidade” foram muito utilizados neste período.

Ao meu querido chefe Daniel Belchior, por ser a grande pessoa que é e por me motivar e entender o valor que o Doutorado tem pra mim e, portanto, ter permitido minhas idas ao fundão em horários aleatórios.

Ao meu amigo e companheiro de laboratório Alan Ranieri. Foram cinco anos

de parceria aprontando altas confusões no Laboratório de Engenharia Pulmonar. Muito obrigado por tudo, meu camarada!

Aos meus amigos do Ministério Público do Estado do Rio de Janeiro Arlindo, Estevan, Gabriel Barbier, Geovani, Pedro Marins, Rafael Lage, Tostes por sempre estarem do meu lado proporcionando sempre momentos divertidos e transformando o ambiente com muita descontração.

Ao Alexandre Jacobina, por ser imensamente prestativo e resolver grandes problemas de forma rápida e eficaz.

Ao professor Antonio Giannella, pela grande ajuda no desenvolvimento deste trabalho e por ter me recebido de braços abertos junto com sua família no período que fiquei em Leipzig, Alemanha.

Ao professor Alysson Carvalho, por ter me guiado durante este caminho. Junto com o mestrado, foram 7 anos de relação professor-aluno, mas tenho certeza que nossa amizade fica para sempre.

Agradeço ao CNPq, à CAPES e à FAPERJ pelo financiamento do presente estudo.

Resumo da Tese apresentada à COPPE/UFRJ como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Doutor em Ciências (D.Sc.)

QUANTIFICAÇÃO DA GRAVIDADE DO ENFISEMA PULMONAR A PARTIR DE IMAGENS DE TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE TÓRAX

Rhenan Bartels Ferreira

Agosto/2019

Orientador: Alysson Roncally Silva Carvalho

Programa: Engenharia Biomédica

O presente estudo visou propor um método para quantificar a perda da massa do tecido pulmonar (MTP) em regiões de baixa atenuação dos raios X e avaliar o aumento da MTP em regiões de alta atenuação por meio da análise quantitativa de imagens de tomografia computadorizada (TC) em pacientes com enfisema de etiologias distintas. Para tal, 16 indivíduos com enfisema por deficiência de alfa-1 antitripsina (DA1AT), 21 com enfisema por consumo de tabaco (Sem-DA1AT) e 27 indivíduos saudáveis sem histórico de tabagismo (Controle) foram estudados. Os voluntários realizaram testes de função pulmonar (TFP) e foram submetidos a aquisição de imagens de TC durante a inspiração e expiração. O conteúdo de MTP associado às frações de 3, 15 e 50% (M_3 , M_{15} e M_{50}) da capacidade pulmonar total (CPT) e o complemento da MTP associados a 3, 15 e 50% (M_{97c} , M_{85c} e M_{50c}) das regiões mais densas foram calculados e comparados entre os grupos. Os parâmetros do ajuste da curva monoexponencial do volume pulmonar versus MTP foram utilizados para comparar os grupos e corrigir o efeito do volume pulmonar sobre os índices calculados neste estudo. Os pacientes com enfisema apresentaram MTP reduzida em comparação ao grupo Controle quando comparados pelos índices M_3 , M_{15} e M_{50} e apresentaram maior MTP em regiões de alta densidade refletida pelos índices M_{97c} , M_{85c} e M_{50c} . Em adição, houve associação estatisticamente significativa ($p < 0,001$ e $r \geq 0,70$) entre o M_{15} e as variáveis dos TFPs. Conclui-se que a avaliação da MTP a partir de imagens de TC de tórax pode trazer informações importantes tanto sobre a destruição de tecido do parênquima em baixas densidades, quanto sobre o aumento de tecido de alta densidade, ambos causados pelo enfisema. Além disso, o ajuste monoexponencial da curva de volume pulmonar versus MTP pode ser uma alternativa aos índices baseados em limiares arbitrários e pode ser utilizado para reduzir o efeito do volume pulmonar sobre os índices densitovolumétricos.

Abstract of Thesis presented to COPPE/UFRJ as a partial fulfillment of the requirements for the degree of Doctor of Science (D.Sc.)

QUANTIFICATION OF LUNG EMPHYSEMA SEVERITY FROM CHEST COMPUTED TOMOGRAPHY IMAGES

Rhenan Bartels Ferreira

August/2019

Advisor: Alysson Roncally Silva Carvalho

Department: Biomedical Engineering

The present study aimed to propose a method to quantify the loss of lung tissue mass (LTM) in regions of low X-ray attenuation and to evaluate the increase of LTM in regions of high attenuation using the quantitative analysis of computed tomography (CT) images of patients with emphysema from different etiologies. Thus, 16 subjects with alpha-1 antitrypsin deficiency emphysema (A1ATD), 21 with emphysema due to smoking (Non-A1ATD) and 27 healthy individuals with no smoking history (Control) were studied. The volunteers underwent pulmonary function tests (PFT) and underwent CT imaging during inspiration and expiration. The LTM content associated with 3, 15 and 50% (M_3 , M_{15} and M_{50}) fractions of total lung capacity (TLC) and the complement of the LTM associated with 3, 15 and 50% (M_{97c} , M_{85c} and M_{50c}) of the denser regions were calculated and compared among the groups. The parameters for fitting the monoexponential curve of lung volume versus LTM were used to compare the groups and to correct the effect of lung volume on the indices calculated in this study. Patients with emphysema exhibited reduced LTM compared to the Control group when compared with M_3 , M_{15} and M_{50} indices and presented higher LTM in high density regions reflected by the indices M_{97c} , M_{85c} and M_{50c} . In addition, there was a statistically significant association ($p < 0.001$ and $r \geq 0.70$) between M_{15} and the PFT variables. In conclusion, the evaluation of LTM from chest CT images might bring important information about both tissue destruction of the parenchyma at low densities and on the increase of high density tissue, both caused by emphysema. In addition, the monoexponential fitting of the lung volume curve versus LTM might be an alternative to indices based on arbitrary thresholds and might be used to reduce the effect of lung volume on the densitometry indices.

Sumário

Lista de Figuras	xii
Lista de Tabelas	xvi
Lista de Abreviaturas	xvii
1 Introdução	1
2 Objetivos	4
2.1 Objetivo Geral	4
2.2 Objetivos Específicos	4
3 Revisão Bibliográfica	5
3.1 Testes de Função Pulmonar	5
3.2 Enfisema Pulmonar	8
3.2.1 Enfisema por deficiência da enzima alfa1-antitripsina	10
3.3 Avaliação Quantitativa de Imagens de tomografia computadorizada de Tórax	12
3.4 Índices Derivados da tomografia computadorizada	15
3.5 Métodos de parametrização de curvas	24
3.5.1 Ajuste Linear	24
3.5.2 Ajuste Não Linear	27
4 Materiais e Métodos	33
4.1 Banco de Imagens	33
4.2 Teste de Deficiência de Alfa1-antitripsina	33
4.3 Testes de Função Pulmonar	34
4.4 Aquisição das Imagens de TC	34
4.5 Segmentação do Parênquima Pulmonar	35
4.6 Escalonamento dos Voxels	35
4.7 Divisão do Parênquima Pulmonar	38
4.8 Densitovolumetria	39

4.8.1	Cálculo do índice de enfisema baseado na massa do tecido pulmonar	43
4.8.2	Cálculo dos índices AR_{950} e $Perc_{15}$	43
4.8.3	Ajuste exponencial da curva Volume versus Massa	44
4.9	Desenvolvimento do Software de análise de Densitovolumetria	45
4.10	Análise Estatística	46
5	Resultados	48
5.1	Amostra	48
5.2	Curvas de Massa e Volume pulmonares	49
5.3	Comparação da fração de massa do tecido pulmonar	51
5.3.1	Regiões de baixa densidade	51
5.3.2	Regiões de alta densidade	54
5.4	Correlações entre o índice M_{15} e os índices $Perc_{15}$ e AR_{950}	56
5.5	Correlações entre o índice M_{15} e o resultados do teste de função pulmonar	57
5.6	Coeficientes do ajuste monoexponencial da curva Volume versus Massa	60
5.7	Correção da Curva Inspiração versus Expiração	62
5.8	Intervalo de normalidade das curvas volume versus massa dos indivíduos saudáveis	73
5.9	Risco Relativo	79
5.10	Software para análise quantitativa de imagens de TC de tórax	81
6	Discussão	87
6.1	Massa do tecido pulmonar como índice de avaliação do enfisema pulmonar	87
6.1.1	Avaliação do grau de destruição causada pelo enfisema pulmonar	88
6.1.2	Avaliação do grau de fibrose causada pelo enfisema pulmonar .	90
6.1.3	Influência da idade sobre o índices calculados a partir da MTP	94
6.1.4	Correlação do índice M_{15} com os índices $Perc_{15}$ e AR_{950} . . .	98
6.2	Associação entre o índice M_{15} e variáveis oriundas dos TFP	99
6.3	Ajuste monoexponencial da curva de volume versus massa pulmonar .	100
6.4	Correção da variação dos índices M_X em função do volume pulmonar	104
6.4.1	Correção dos índices M_{Xc} em função do volume pulmonar . . .	107
6.5	Descrição estatística das variáveis extraídas dos TFP dos pacientes com enfisema categorizados de acordo com a distribuição das curvas de volume versus MTP dos indivíduos do grupo Controle.	108
6.6	Software para análise densitovolumétrica de imagens de TC de tórax .	109
7	Conclusão	112

Referências Bibliográficas	113
A Análise dos Dados	123
B Características da Amostra	136
C Testes Estatísticos	144

Lista de Figuras

3.1	Distribuição de frequência relativa dos voxels divididos nos compartimentos propostos por GATTINONI <i>et al.</i> [1]	14
3.2	Ilustração do cálculo dos índices de AR_{950} e $Perc_{15}$	17
3.3	Exemplo do cálculo dos índices AR_X com limiar de -950 UH e $Perc_{15}$	18
3.4	Ilustração da contribuição dos voxels no cálculo do índice AR_X	19
3.5	Ilustração da contribuição dos voxels no cálculo do índice $Perc_{15}$	19
3.6	Relação entre os índices AR_{950} e $Perc_{15}$	20
3.7	Ilustração do efeito do volume pulmonar total sobre os índices e AR_{950} e $Perc_{15}$	21
3.8	Função objetivo hipotética típica de ajustes lineares	27
3.9	Exemplo hipotético de uma função custo em relação ao um coeficiente β_1	28
3.10	Função objetivo hipotética típica de ajustes não lineares	29
4.1	Ilustração do resultado da segmentação do parênquima e remoção das vias aéreas nas visões axial, coronal e reconstrução tridimensional	36
4.2	Ilustração do posicionamento das ROIs utilizadas no escalonamento dos voxels	37
4.3	Reta de escalonamento dos voxels das imagens de TC	38
4.4	Distribuição do volume pulmonar em função da densidade dos voxels	40
4.5	Distribuição da massa do tecido pulmonar em função da densidade dos voxels	41
4.6	Distribuição do volume pulmonar em função da massa do tecido pulmonar cumulativa	42
4.7	Ilustração do cálculo dos índices M_{15} e M_{85c}	43
4.8	Ilustração do ajuste monoexponencial sobre a curva de volume percentual em função da massa de tecido pulmonar	45
5.1	Curvas do volume e massa em função da densidade e a soma cumulativa percentual do volume em função da massa do tecido pulmonar	50

5.2	Comparação do índice M_3 entre os indivíduos dos grupos DA1AT, Sem-DA1AT e Controle	52
5.3	Comparação do índice M_{15} entre os indivíduos dos grupos DA1AT, Sem-DA1AT e Controle	53
5.4	Comparação do índice M_{50} entre os indivíduos dos grupos DA1AT, Sem-DA1AT e Controle	54
5.5	Representação visual dos voxels contabilizados no cálculo do índice M_{15}	55
5.6	Comparação do índice M_{50c} entre os indivíduos dos grupos DA1AT, Sem-DA1AT e Controle	55
5.7	Comparação do índice M_{85c} entre os indivíduos dos grupos DA1AT, Sem-DA1AT e Controle	56
5.8	Comparação do índice M_{97c} entre os indivíduos dos grupos DA1AT, Sem-DA1AT e Controle	57
5.9	Representação visual dos voxels contabilizados no cálculo do índice M_{85c}	58
5.10	Correlações entre o índice M_{15} e os índices $Perc_{15}$ e AR_{950}	59
5.11	Correlação entre o índice M_{15} e o índices extraídos dos TFP	60
5.12	Comparação dos índices extraídos da parametrização monoexponencial da curva de volume cumulativo percentual em função da massa do tecido pulmonar cumulativa	61
5.13	Ajuste monoexponencial sobre a curva de volume cumulativo percentual em função da massa do tecido pulmonar cumulativa	62
5.14	Curvas de volume cumulativo percentual e MTP cumulativa extraídas das imagens de um mesmo paciente registradas durante a inspiração e expiração	63
5.15	Valores do índice M_3 calculados a partir da curva do volume cumulativo percentual versus massa do tecido pulmonar cumulativo extraída da imagem registrada durante a inspiração e a partir da mesma curva calculada na imagem registrada durante a expiração	64
5.16	Valores do índice M_3 calculados a partir da curva do volume cumulativo percentual versus massa do tecido pulmonar cumulativo extraída da imagem registrada durante a Inspiração e a partir da mesma curva corrigida com os parâmetros do ajuste monoexponencial	65
5.17	Valores do índice M_{15} calculados a partir da curva do volume cumulativo percentual versus massa do tecido pulmonar cumulativo extraída da imagem registrada durante a inspiração e a partir da mesma curva calculada na imagem registrada durante a expiração	66

5.18	Valores do índice M_{15} calculados a partir da curva do volume cumulativo percentual versus massa do tecido pulmonar cumulativo extraída da imagem registrada durante a Inspiração e a partir da mesma curva corrigida com os parâmetros do ajuste monoexponencial	66
5.19	Valores do índice M_{50} calculados a partir da curva do volume cumulativo percentual versus massa do tecido pulmonar cumulativo extraída da imagem registrada durante a inspiração e a partir da mesma curva calculada na imagem registrada durante a expiração	67
5.20	Valores do índice M_{50} calculados a partir da curva do volume cumulativo percentual versus massa do tecido pulmonar cumulativo extraída da imagem registrada durante a inspiração e a partir da mesma curva corrigida com os parâmetros do ajuste monoexponencial	67
5.21	Valores do índice M_{50c} calculados a partir da curva do volume cumulativo percentual versus massa do tecido pulmonar cumulativo extraída da imagem registrada durante a inspiração e a partir da mesma curva calculada na imagem registrada durante a expiração	68
5.22	Valores do índice M_{50c} calculados a partir da curva do volume cumulativo percentual versus massa do tecido pulmonar cumulativo extraída da imagem registrada durante a inspiração e a partir da mesma curva corrigida com os parâmetros do ajuste monoexponencial	69
5.23	Valores do índice M_{85c} calculados a partir da curva do volume cumulativo percentual versus massa do tecido pulmonar cumulativo extraída da imagem registrada durante a inspiração e a partir da mesma curva calculada na imagem registrada durante a expiração	69
5.24	Valores do índice M_{85c} calculados a partir da curva do volume cumulativo percentual versus massa do tecido pulmonar cumulativo extraída da imagem registrada durante a inspiração e a partir da mesma curva corrigida com os parâmetros do ajuste monoexponencial	70
5.25	Valores do índice M_{97c} calculados a partir da curva do volume cumulativo percentual versus massa do tecido pulmonar cumulativo extraída da imagem registrada durante a inspiração e a partir da mesma curva calculada na imagem registrada durante a expiração	70
5.26	Valores do índice M_{97c} calculados a partir da curva do volume cumulativo percentual versus massa do tecido pulmonar cumulativo extraída da imagem registrada durante a inspiração e a partir da mesma curva corrigida com os parâmetros do ajuste monoexponencial	71
5.27	Variação da massa do tecido pulmonar total calculada nas imagens registradas durante a inspiração forçada e expiração forçada	72

5.28	Variação do volume pulmonar total calculada nas imagens registradas durante a inspiração forçada e expiração forçada	72
5.29	Resultado de se utilizar os parâmetros do ajuste monoexponencial na curva de pacientes que apresentam perda de massa do tecido pulmonar	73
5.30	Dispersão das curvas de volume pulmonar percentual cumulativo em função da MTP cumulativa dos indivíduos do grupo Controle	74
5.31	Interface principal do software desenvolvido no presente trabalho com a visão transversal de uma imagem de TC	81
5.32	Interface principal do software desenvolvido no presente trabalho com a visão coronal de uma imagem de TC	82
5.33	Interface principal do software desenvolvido no presente trabalho juntamente com a janela de diálogo que contém as opções de rescalonamento dos voxels	84
5.34	Interface principal do software desenvolvido no presente trabalho juntamente com distribuição de massa	84
5.35	Interface principal do software desenvolvido no presente trabalho juntamente com a curva de volume versus MTP	85
5.36	Interface principal do software desenvolvido no presente trabalho juntamente com a curva de volume cumulativo em função da densidade em UH	86
6.1	Distribuição da massa do tecido pulmonar calculada por meio das Equações utilizada neste estudo e utilizada por WASHKO <i>et al.</i> [2] .	93
6.2	Correlação entre a idade e o índice M_{15} dos indivíduos Controle . . .	96
6.3	Comparação do índice M_{15} entre os grupos Jovens, Meia-idade, Sem-DA1AT e DA1AT	97
6.4	Comparação do índice M_3 entre os grupos Jovens, Meia-idade, Sem-DA1AT e DA1AT	98
6.5	Ilustração da comparação da velocidade de crescimento da curva de volume percentual cumulativo em função da massa do tecido pulmonar cumulativo	101
6.6	Transformação logarítmica de base natural da curva de volume percentual cumulativo em função da massa do tecido pulmonar cumulativo	102
6.7	Demonstração do cálculo do índice V_0	103
6.8	Comportamento da distribuição da massa pulmonar e volume pulmonar em função da densidade na inspiração e expiração	106

Lista de Tabelas

5.1	Características dos grupos Controle, Sem-DA1AT e DA1AT	49
5.2	Comparação dos índices V_f , V_Δ , τ_m , V_0 e r^2	62
5.3	Comparação da MQ calculada a partir da diferença entre as curvas da inspiração e expiração e inspiração e a curva corrigida.	64
5.4	Estatística descritiva dos resultados dos TFP dos pacientes em relação à curva dos indivíduos Controle até o valor de 3% da CPT.	75
5.5	Estatística descritiva dos resultados dos TFP dos pacientes em relação à curva dos indivíduos Controle até o valor de 15% da CPT	76
5.6	Estatística descritiva dos resultados dos TFP dos pacientes em relação à curva dos indivíduos Controle até o valor de 50% da CPT	77
5.7	Estatística descritiva dos resultados dos TFP dos pacientes em relação à curva dos indivíduos Controle até o valor de 85% da CPT	78
5.8	Estatística descritiva dos resultados dos TFP dos pacientes em relação à curva dos indivíduos Controle até o valor de 97% da CPT	79
5.9	Risco relativo dos pacientes dos grupos DA1AT e Sem-DA1AT em relação ao percentil 3 do limite inferior das curvas volume versus MTP dos indivíduos do grupo Controle.	80
5.10	Risco relativo dos pacientes dos grupos DA1AT e Sem-DA1AT em relação ao percentil 15 do limite inferior das curvas volume versus MTP dos indivíduos do grupo Controle.	80
5.11	Risco relativo dos pacientes dos grupos DA1AT e Sem-DA1AT em relação ao percentil 85 do limite inferior das curvas volume versus MTP dos indivíduos do grupo Controle.	80
5.12	Risco relativo dos pacientes dos grupos DA1AT e Sem-DA1AT em relação ao percentil 97 do limite inferior das curvas volume versus MTP dos indivíduos do grupo Controle.	81
6.1	Comparação da massa pulmonar total entre os grupos calculada pela Equação 6.2 utilizada no trabalho de WASHKO <i>et al.</i> [2]	94
6.2	Características resumidas dos grupos Jovem, Meia-idade, Sem-DA1AT e DA1AT.	97

Lista de Abreviaturas

A1AT	Alfa-1 antitripsina, p. 11
AR _x	Área Relativa da Região de Baixa Atenuação, p. 16
CPT	Capacidade Pulmonar Total, p. 5
CRF	Capacidade Residual Funcional, p. 6
CVF	Capacidade Vital Forçada, p. 5
DA1AT	Deficiência da Enzima Alfa1-antitripsina, p. 10
DA1AT	Pacientes com Enfisema com Deficiência de Alfa1-antitripsina, p. 33
DLCO	Capacidade de Difusão de Monóxido de Carbono, p. 7
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, p. 1
GN	Método de Gauss-Newton, p. 30
IMC	Índice de Massa Corporal, p. 48
LM	Levenberg-Marquardt, p. 32
MMQ	Métodos dos Mínimos Quadrados, p. 24
MPT	Massa Pulmonar Total, p. 48
MQ	Média Quadrática, p. 45
MTP	Massa do Tecido Pulmonar, p. 2
M ₁₅	Massa em gramas associada a 15% do volume pulmonar total, p. 43
M ₃	Massa em gramas associada a 3% do volume pulmonar total, p. 43

M _{50c}	Massa em gramas associada ao complemento de 3% do volume pulmonar total, p. 43
M ₅₀	Massa em gramas associada a 50% do volume pulmonar total, p. 43
M _{85c}	Massa em gramas associada ao complemento de 85% do volume pulmonar total, p. 43
M _{97c}	Massa em gramas associada ao complemento de 97% do volume pulmonar total, p. 43
OMS	Organização Mundial de Saúde, p. 9
PACO	Pressão Parcial de CO nos Alvéolos, p. 8
PECO	Pressão Capilar Média, p. 8
Perc _x	Percentual de Voxels abaixo de um Limar em UH, p. 16
QUALI	<i>Quantitative analysis of lung images</i> , p. 45
ROI	Região de Interesse, p. 12
Sem-DA1AT	Pacientes com Enfisema sem Deficiência de Alfa1-antitripsina, p. 33
TC	Tomografia Computadorizada, p. 2
TFP	Testes de Função Pulmonar, p. 2
UH	Unidades Hounsfield, p. 12
VA	Volume Alveolar, p. 7
VEF ₁	Volume Expiratório Forçado em 1 segundo, p. 5
VPT	Volume Pulmonar Total, p. 47

Capítulo 1

Introdução

O enfisema pulmonar é caracterizado por uma progressiva e irreversível dilatação anormal do espaço aéreo distal até os bronquíolos terminais, com a destruição de suas paredes sem fibrose aparente, pelo menos em um primeiro momento [3, 4]. A história natural da doença resulta, no entanto, em uma fisiopatologia complexa que implica simultaneamente na destruição e eventual remodelagem da matriz extracelular, incluindo inflamação crônica local e fibrose progressiva do parênquima pulmonar remanescente [5, 6]. O enfisema, juntamente com a bronquite crônica, faz parte do grupo de acometimentos que compõem as causas da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), condição que no Brasil é uma das principais causas de óbito e internações hospitalares (II Consenso Brasileiro sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica – DPOC, 2004) e que acomete aproximadamente 10% da população mundial com idade acima de 40 anos [7].

A principal causa do desenvolvimento do enfisema é a inalação crônica e exposição prolongada a gases nocivos. Dentre os tipos de exposições mais comuns, o consumo de tabaco é o mais importante causador de enfisema e consequentemente da doença pulmonar obstrutiva crônica. Estima-se que aproximadamente 80% dos indivíduos com enfisema são fumantes e que 10% dos indivíduos que fumam desenvolvem a doença [8, 9]. Além da exposição ao tabaco, de forma ativa ou passiva, o convívio em ambientes com poluição atmosférica também é um fator preponderante no desenvolvimento do enfisema pulmonar [10]. Adicionalmente à exposição a gases tóxicos, a deficiência da enzima alfa1-antitripsina é uma conhecida e importante causa de origem genética do enfisema. Esta doença genética é relativamente comum, estima-se que entre dois e seis por cento dos casos de enfisema sejam atribuídos a deficiência de alfa1-antitripsina [11, 12].

De um lado, a consequência do enfisema pulmonar é o aprisionamento progressivo de ar e destruição de alvéolos, o que resulta no aumento do volume pulmonar, com concomitante diminuição da massa e da mobilidade pulmonar. Do outro lado, a inflamação crônica e o processo de remodelamento da matriz extracelular podem

resultar em fibrose pulmonar progressiva com aumento da massa do tecido pulmonar (MTP) de alta densidade devido à deposição de elastina e colágeno e aumento da ativação e recrutamento celular com consequente migração para o parênquima pulmonar [2, 13]. Este processo de remodelamento bifásico do parênquima frequentemente deteriora a mecânica pulmonar, agravando o trabalho de respiração e eficiência de troca gasosa [14, 15].

Os testes de função pulmonar (TFP) são largamente utilizados para avaliar o grau de extensão e progressão do enfisema [16, 17]. Os testes são capazes de medir obstruções no fluxo aéreo, perda da elasticidade pulmonar, bem como a capacidade de difusão do parênquima pulmonar. Entretanto, os resultados dos TFP podem não refletir a gravidade do enfisema em estágios iniciais [18] e trazem informações globais a cerca da saúde dos pulmões. Informações sobre enfisema nos estágios iniciais podem ajudar na identificação da doença antes do surgimento de sintomas e a descoberta da localização do enfisema podem auxiliar na definição de sua etiologia e avaliar a eficácia do tratamento adotado [19].

Com intuito de trazer informações complementares aos TFP, a gravidade do enfisema também pode ser avaliada com a quantificação do volume de regiões enfisematosas por meio da análise quantitativa de imagens de tomografia computadorizada (TC) [20]. Esta avaliação é frequentemente feita a partir da estimativa do volume pulmonar total ou da detecção e quantificação de regiões, comumente de baixa densidade e definidas por limiares fixos, com volume aumentado comparado a indivíduos saudáveis [21, 22]. Os índices mais comumente utilizados trazem informações da proporção de voxels que estão abaixo de um determinado limiar de densidade ou qual valor de densidade compreende um determinado percentual de volume pulmonar total.

Apesar de trazer informações mais precisas que os TFP, as análises quantitativas de imagens de TC não estão isentas de limitações. A estimativa da gravidade e progressão do enfisema por meio do cálculo do volume pulmonar em regiões enfisematosas sofre grande influência do nível de inspiração do paciente durante o exame [23] e registrar as imagens reproduzindo o mesmo volume pulmonar não é trivial, mesmo com suporte da espirometria [24].

A estimativa da massa do parênquima pulmonar – desde as densidades mais baixas, associadas às regiões de enfisema, até as porções de maiores densidades, que são regiões típicas de fibrose – pode auxiliar na quantificação tanto da perda do tecido pulmonar de baixa densidade, consequência da destruição da matriz extracelular e, em último caso, do septo alveolar, e também na identificação do aumento da massa em altas densidades, causada pelo remodelamento em resposta às agressões causadas pelo enfisema e consequente aumento de tecido com fibrose [2]. Além disso, em comparação ao cálculo do volume pulmonar, a quantificação da MTP parece ser

menos sensível as variações causadas pelo volume inspirado. Com exceção de pequenas mudanças no fluxo sanguíneo local, espera-se que a medida da massa pulmonar permaneça constante ou apresente pouca variação em função da variação do volume pulmonar total durante o registro da imagem de TC [13].

Pelo exposto, é natural considerar que quantificar a MTP a partir de imagens de TC de tórax em regiões de baixa e alta atenuação pode trazer informações complementares [2, 13] sobre o enfisema comparado às análises clássicas realizadas por meio do cálculo do volume pulmonar. O fato da medida da massa pulmonar apresentar menor variação em função do volume de ar inspirado durante o exame também demonstra que o cálculo da MTP é uma avaliação interessante para quantificação não só da gravidade, mas também da progressão da doença.

Capítulo 2

Objetivos

2.1 Objetivo Geral

O objetivo geral deste estudo foi quantificar a massa do tecido pulmonar estimada a partir de imagens de tomografia computadorizada de tórax em pacientes com enfisema causado pela deficiência da enzima alfa1-antitripsina ou consumo de tabaco.

2.2 Objetivos Específicos

- Propor um método para quantificar o grau de destruição causado pelo enfisema a partir do cálculo da massa do tecido pulmonar;
- Propor um método para quantificar o grau de fibrose causado pelo enfisema a partir do cálculo da massa do tecido pulmonar;
- Comparar a massa pulmonar medida pelo método proposto entre indivíduos saudáveis e pacientes com enfisema de etiologias distintas;
- Desenvolver um programa de computador de código aberto que ofereça os cálculos dos índices mais comuns na análise quantitativa de imagens de tomografia computadorizada de tórax para avaliações do enfisema pulmonar;
- Verificar se há correlação entre a massa do tecido pulmonar medida com o método proposto e a função pulmonar avaliada pelos testes de função pulmonar;
- Parametrizar a curva de volume pulmonar em função da massa do tecido pulmonar por meio de uma equação monoexponencial;
- Comparar as características dos pacientes com enfisema em relação à distribuição das curvas de volume pulmonar versus massa do tecido pulmonar dos indivíduos saudáveis.

Capítulo 3

Revisão Bibliográfica

3.1 Testes de Função Pulmonar

Diversos exames compõem o grupo dos TFP. Dentre eles estão a espirometria e medida da capacidade de difusão. A espirometria é a prova mais simples da função pulmonar e consiste em um teste não invasivo que mensura os volumes e capacidades pulmonares de um indivíduo em função do tempo. Apesar de ser simples, por envolver equipamento mínimo e se basear em cálculos triviais, as informações obtidas com este teste são de grande importância para o diagnóstico e acompanhamento de afecções pulmonares que causam comprometimento do fluxo de ar dos pulmões [25].

Dentre as medidas mais importantes da espirometria estão a capacidade vital forçada (CVF) e o volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF_1). O CVF reflete o pico de ar exalado representado em litros após esforço máximo para expulsar o ar dos pulmões a partir de uma inspiração próxima a capacidade pulmonar total (CPT). O VEF_1 representa o volume de ar exalado no primeiro segundo, também medido em litros, de uma expiração forçada máxima que segue uma inspiração completa. Ambos os resultados são apresentados nas condições de temperatura corporal e pressão ambiente saturada com vapor de água [25, 26].

Além da importância dos valores de CVF e VEF_1 de forma individual, a razão entre estes índices (VEF_1/CVF) também traz informações relevantes sobre o padrão expiratório. Espera-se que um indivíduo com os pulmões saudáveis apresente o valor de VEF_1/CVF maior que 70% do valor predito em relação a uma população de indivíduos saudáveis. Uma relação VEF_1/CVF menor que 70% pode indicar lentidão na expiração do ar no primeiro segundo em relação ao volume total expirado, sendo indicativo de doença obstrutiva. Por outro lado, mesmo que o resultado da espirometria apresente a razão entre os índices VEF_1 e CVF dentro do intervalo de valores normais é possível que haja presença de doença restritiva, na qual uma porção grande de ar é expirada no primeiro segundo, mas a CVF é baixa, levando a

um VEF_1/CVF alto. Desta forma, é importante avaliar tanto os valores individuais quanto a relação VEF_1/CVF para se ter uma boa interpretação dos resultados apresentados pela espirometria [25, 26].

Apesar de ser possível medir diversos volumes respiratórios utilizando-se a espirometria, outros métodos são necessários para medir os volumes pulmonares estáticos, como por exemplo a CPT e a capacidade residual funcional (CRF). Neste contexto, a pletismografia corporal entra em cena. Ao contrário da simplicidade da espirometria, a pletismografia corporal é um método que se baseia em cálculos um pouco mais complexos e equipamentos mais sofisticados [27].

A pletismografia de corpo inteiro consiste no posicionamento do voluntário sentado dentro de uma cabine hermética fechada respirando através de um espirômetro ou pneumotacógrafo. Ao final de uma expiração normal, uma válvula solenóide da peça conectada à boca do paciente é fechada e, em seguida, o voluntário realiza repetidos esforços respiratórios [25]. Com as tentativas de inspiração, os gases pulmonares se expandem acarretando no aumento do volume dos pulmões e, consequentemente, a pressão da cabine aumenta enquanto seu conteúdo de gás se mantém. Aplicando-se a lei de Boyle (Equação 3.1) é possível calcular os volumes pulmonares, uma vez que pressão versus volume é constante em temperatura constante [25]. O exemplo a seguir apresenta o cálculo da CRF a partir da pletismografia de corpo inteiro:

$$P_1.V_1 = P_2.V_2 \quad (3.1)$$

$$P_{CRF}.V_{CRF} = P_2.V_2$$

onde P_{CRF} é a pressão da CRF e V_{CRF} é o volume da CRF.

Considerando $P_2 = P_{CRF} + \Delta P$ e $V_2 = V_{CRF} + \Delta V$, logo:

$$P_{CRF}.V_{CRF} = (P_{CRF} + \Delta P).(V_{CRF} + \Delta V) \quad (3.2)$$

$$P_{CRF}.V_{CRF} = P_{CRF}.V_{CRF} + P_{CRF}\Delta V + V_{CRF}\Delta P + \Delta P\Delta V$$

Como a P_{CRF} é 760 mmHg e o V_{CRF} é de aproximadamente 3 L e os valores de ΔP e ΔV são de aproximadamente 20 mmHg e 30 ml, respectivamente, podemos ignorar o termo $\Delta P.\Delta V$:

$$P_{CRF}.V_{CRF} = P_{CRF}.V_{CRF} + P_{CRF}.\Delta V + V_{CRF}.\Delta P \quad (3.3)$$

Subtraindo os dois lados da equação por $P_{CRF}.V_{CRF}$, resta:

$$V_{CRF} \cdot \Delta P = -P_{CRF} \cdot \Delta V \quad (3.4)$$

$$V_{CRF} = -P_{CRF} \cdot \frac{\Delta V}{\Delta P}$$

Outra medida importante que compõe os TFP é a capacidade de difusão de monóxido de carbono (DLCO). Tal medida, realizada largamente pelo método de respiração única de monóxido de carbono, é capaz de estimar a transferência de oxigênio do gás alveolar para o sangue no capilares pulmonares até as hemoglobinas. Tal método de medida da capacidade de transferência de CO pela membrana alvéolo-capilar busca medir a quantidade (em mililitros) de CO que se difunde para os capilares pulmonares durante uma respiração sustentada por 10 segundos após a inalação de uma concentração conhecida de CO [28, 29]. Além do DLCO, a técnica de respiração única também é utilizada na quantificação do volume alveolar (VA)[30]. O VA pode ser calculado da seguinte forma:

$$VA = \frac{FICH4}{FACH4_{750}} \times (V_i - (V_{di} + V_{da})) \quad (3.5)$$

onde FICH4 é a concentração de metano no gás inspirado; FICH4₇₅₀ é a concentração de metano na amostra alveolar de 750 mL após descartar os espaços morto instrumentais e anatômicos; V_i é o volume inspirado; V_{di} é o espaço morto dos instrumentos e V_{da} é o espaço morto anatômico.

O cálculo do DLCO é baseado na lei de Fick, que diz que a taxa de difusão de um gás através de um tecido é proporcional a área do tecido, a diferença na pressão parcial do gás entre os dois lados do tecido (P₁ e P₂) e também proporcional à constante de difusão e inversamente proporcional à espessura do tecido. O volume de gás transferido através de um tecido pode ser calculado a partir da seguinte equação:

$$\dot{V}_{gás} = \frac{A}{E} \cdot D \cdot (P_1 - P_2) \quad (3.6)$$

$$D \approx \frac{\sqrt{S_G}}{\sqrt{M_G}}$$

onde A é a área do tecido; E é a espessura do tecido; D é a constante de difusão; P₁ e P₂ são as pressões parciais dos gases no lados distintos do tecido; S_G é a solubilidade do gás e P_G é a massa molecular do gás.

Pelo fato de não ser possível determinar a área do tecido A, sua espessura E e a constante de difusão D, essas três variáveis são substituídas por uma constante D_L que representa a capacidade de difusão global dos pulmões [28, 29]. Desta forma,

podemos reorganizar a Equação (3.6) para o seguinte formato:

$$\dot{V}_{gás} = D_L \cdot (P_1 - P_2) \quad (3.7)$$

reorganizando a equação acima, vem:

$$D_L = \frac{\dot{V}_{gás}}{(P_1 - P_2)} \quad (3.8)$$

Baseado na equação supracitada (Equação 3.8), podemos estimar a transferência do gás monóxido de carbono a partir da diferença de pressão parcial de CO nos alvéolos (PACO) e pressão capilar média (PECO). A primeira é estimada a partir da inalação de um gás inerte, mais comumente o Hélio. Sua diluição irá refletir a diluição proporcional sofrida pelo CO. A segunda, pelo fato da hemoglobina ter uma afinidade alta com CO, pode ser considerada igual a zero. E, por fim, podemos reorganizar a Equação (3.8)) para o cálculo do DLCO da seguinte forma [28, 29]:

$$DLCO = \frac{\dot{V}_{CO}}{(PACO - PECO)} \quad (3.9)$$

Pela análise dimensional da equação acima podemos observar que o índice DLCO é expresso em ml/min/mmHg.

3.2 Enfisema Pulmonar

Desde o estudo publicado em 1959 que reuniu os trabalhos publicados no simpósio Ciba [31], o enfisema pulmonar é definido como anormal e irreversível expansão dos espaços aéreos distais do bronquíolo terminal. Esta definição foi atualizada anos depois com a adição da parte que diz que o enfisema também compreende a destruição da parede dos alvéolos sem fibrose evidente e acompanhada da perda do recuo elástico dos tecidos pulmonares levando a hiperextensão dos pulmões [32]. Por muito tempo, os termos enfisema e bronquite crônica foram usados como sinônimos da mesma doença, entretanto apesar de estarem associados, nos casos em que o enfisema está em estágios iniciais é possível que a bronquite crônica não esteja presente. Entretanto, a bronquite crônica, caracterizada pela presença de tosse crônica, é uma repercussão clínica da doença, ao passo que o enfisema tem característica anatômica. A combinação destas e outras características compõem a DPOC [7].

As causas do enfisema ainda não estão totalmente elucidadas, entretanto dois mecanismos são os mais aceitos: a fragilidade estrutural provocada pela destruição dos tecidos elásticos em resposta ao desequilíbrio entre a proteólise e seus inibidores.

De acordo com essa vertente, a destruição da parede dos alvéolos é resultante da ação do estresse oxidativo e de proteases que danificam a matriz extracelular e acarretam no comprometimento de estruturas como as fibras de colágeno e elastina. Outro fator é a redução da luz das vias aéreas provocadas pela diminuição da força de sustentação dos tecidos que as tracionam [33]. Como consequência, a destruição de parênquima decorrente da destruição das paredes alveolares acarreta na redução da capacidade de difusão de monóxido de carbono, medida pelo índice DLCO. Além disso, a obstrução das vias aéreas reduz o pico do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁). Por fim, a perda do recuo elástico dos pulmões é compensada pela expansão da parede torácica; quando a retração elástica está reduzida, a parede torácica se expande ocasionando o aumento dos volumes pulmonares estáticos, como por exemplo, volume residual, CRF e a CPT [34].

De acordo com a organização mundial de saúde (OMS), o consumo de tabaco é o principal fator de risco da DPOC e, consequentemente, do enfisema. Além do tabagismo direto ou indireto, a exposição contínua a poluentes atmosféricos, situação comum a moradores de países com indústrias baseadas em queima de combustíveis fósseis, e a exposição ocupacional a poeiras e gases tóxicos também são fatores de risco para desenvolvimento do enfisema. Além dos fatores comportamentais (consumo de tabaco) e ambientais, o enfisema também pode ser resultante de fatores genéticos. Uma das condições genéticas que reconhecidamente favorece o desenvolvimento de enfisema é a deficiência da enzima alfa1-antitripsina [11, 12].

Estima-se que entre 9 a 10% da população mundial acima dos 40 anos possui algum grau da DPOC, sendo o pico da prevalência próximo aos 70 anos [35] e que, segundo a OMS, aproximadamente 60 milhões de pessoas no mundo apresentam diagnóstico típicos de DPOC moderada ou grave. Além disso, segundo o trabalho de AZAMBUJA *et al.* [36], mais de três milhões de indivíduos com DPOC morreram no ano de 2005 e que em 2002, a DPOC foi a quinta causa de mortalidade mundial e projeta-se que em 2020 esta doença estará na terceira posição no índice de mortalidade. Ainda segundo AZAMBUJA *et al.* [36] *apud* Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, a prevalência estimada da DPOC está em torno de sete milhões de casos. No estudo Projeto Latino Americano de Investigações em Obstrução Pulmonar (PLATINO), realizado em 2013, que contou com a participação de diferentes países da América do Sul e que no Brasil utilizou a cidade de São Paulo como fonte de investigação, estimou que a prevalência de DPOC na cidade brasileira era de aproximadamente 16%, refletindo por volta de cinco milhões de casos no Brasil. Dentre os sujeitos envolvidos 12,5% nunca haviam fumado e as causas destes casos foram atribuídas a distúrbios genéticos e/ou poluição ambiental. Neste mesmo estudo, foi observado que enquanto a frequência de outras doenças que também são importantes no cenário epidemiológico mundial, como por exemplo

doença coronariana e acidente vascular cerebral, diminuiu, a taxa de prevalência da DPOC aumentou.

Em um trabalho de revisão desenvolvido em 1967, IRION *et al.* [34] *apud* REID [37], os tipos de enfisema foram divididos em quatro categorias baseadas no padrão de destruição dos alvéolos em relação ao ácino – nome dado, além de outras coisas, para aglomerados de alvéolos: centroacinar, parasseptal ou periacinar, panacinar, e irregular. O primeiro, tipo centroacinar, acomete a região central do ácino, próximo aos bronquíolos respiratórios. Neste caso, as regiões mais comprometidas são o terço superior e o lobos superior e inferior e está intimamente associado ao consumo de tabaco. O tipo parasseptal ocorre com mais frequência nos ácinos delimitados por tecido conjuntivo e atribui-se a ele a principal causa das bolhas no enfisema bolhoso. Apesar da contribuição na formação de bolha, a obstrução das vias aéreas ocorre com frequência menor no enfisema parasseptal. O enfisema do tipo panacinar, como sugerido pelo prefixo pan que significa todo, acomete os ácinos de forma global com subsequente dilatação e destruição de seus alvéolos. As consequências deste tipo de enfisema estão distribuídas por toda a extensão dos pulmões, entretanto sua ênfase está nos terços inferiores. O enfisema panacinar é o mais comum em casos de enfisema por deficiência da enzima alfa1-antitripsina [38]. Por fim, quando o enfisema não é classificado em nenhum dos tipos supracitados, atribui-se a este o tipo irregular.

O desequilíbrio da ação bem orquestrada das proteases e antiproteases, mecanismo mais aceito em relação as causas do enfisema pulmonar, também gera outros distúrbios pulmonares em seu curso natural. Dentre outros acometimentos, a fibrose pulmonar também está associada a este mecanismo. O ciclo crônico de lesões seguidas de reparos em busca da recomposição da estrutura e função dos pulmões, causadas por, entre outros fatores, tabagismo e exposição contínua a poluentes, gera um processo de remodelamento da matriz extracelular [39, 40]. Tal processo, faz com que o remodelamento do tecido pulmonar seja, no mínimo, bifásico, levando a dois comprometimentos com características clínico-radiológicas distintas: o enfisema, que gera perda progressiva do tecido pulmonar e a fibrose pulmonar, consequência da inflamação e da deposição em excesso de elastina e colágeno, aumentando assim a quantidade de tecido com alta atenuação de raios X [2].

3.2.1 Enfisema por deficiência da enzima alfa1-antitripsina

Juntamente com as causas citadas nos parágrafos anteriores, o enfisema também pode ser causado pela deficiência da enzima alfa1-antitripsina (DA1AT) . A DA1AT é um distúrbio de origem genética, autossômica recessiva codominante que acarreta em diversas implicações clínicas afetando principalmente pulmões e fígado [12]. A

DA1AT é relativamente comum; estima-se, considerando todas suas variantes, que existam por volta de 3 milhões de casos deste distúrbio no mundo e que seja responsável por aproximadamente 6% dos casos de DPOC. Seu diagnóstico envolve a detecção de níveis séricos reduzidos da enzima alfa-1 antitripsina (A1AT) e, preferencialmente, pela determinação do seu genótipo [12].

Dentre as mais de 100 variantes dos alelos associados a A1AT, 34 provocam repercussões clínicas e são associadas com a diminuição quantitativa ou com a redução funcional da enzima. Suas variantes recebem seus nomes de acordo com o sistema inibidor de protease e são classificadas em quatro grupos de acordo com seu nível sérico e função molecular, a saber [41]:

1. Normal. (nível sérico e função normais): alelos M
2. Deficiente (nível sérico reduzido para menos de um terço dos valores normais): alelo Z, variante S e variantes mais raras;
3. Nulo (nível sérico de AAT indetectável): alelos QO;
4. Disfuncional (nível sérico normal, mas com função reduzida): alelos F e Pittsburgh (entre outros).

Com relação às variantes associadas às manifestações clínicas, a mutação Z é a mais comum, representando 95% dos casos [41].

A A1AT é produzida no fígado e transportada para os pulmões por meio da circulação sanguínea. Em condições normais a A1AT está em abundância nos pulmões e espera-se que sua concentração sérica esteja entre 120 mg/dL e 200 mg/dL. Sua principal função nos pulmões é inibir a ação elastolítica das enzimas elastase neutrofílica, tripsina e protease-3. Apesar de seu nome ser referência à sua capacidade de inibir a ação da tripsina, sua principal contribuição está no bloqueio da elastase neutrofílica, enzima que age degradando a elastina, elemento que compõe as estruturas das fibras elásticas [12, 41]. A baixa concentração da enzima A1AT nos pulmões contribui para perda de harmonia na ação de proteases e antiproteases. Este desequilíbrio na relação protease-antiprotease reduz a capacidade protetiva contra a ação elastolítica da elastase neutrofílica e, somado a outros fatores, como tabagismo ou convívio em ambientes com poluição do ar exacerbada, pode levar a lesão pulmonar acelerada e ao enfisema precoce [12, 38].

3.3 Avaliação Quantitativa de Imagens de tomografia computadorizada de Tórax

Posto de forma simples, a tomografia computadorizada mede o coeficiente de atenuação linear, que representa a redução da intensidade de radiação sofrida pela passagem de Raios X através de algum tipo de material. A atenuação sofrida pela radiação depende de vários fatores, dentre eles a densidade do elemento bombardeado - quanto maior a densidade maior a atenuação - e a energia dos Raios X produzidos pelo tomógrafo. Após a captação dos valores das atenuações resultantes da interação entre os Raios X emitidos e a matéria estudada, os coeficientes de atenuação são convertidos para valores convencionalmente expressos na Unidade Hounsfield (UH). A conversão para UH considera a atenuação da água como referência e é realizada utilizando a seguinte expressão [1]:

$$UH = \frac{\mu - \mu_{\text{água}}}{\mu_{\text{água}}} \quad (3.10)$$

onde μ é o coeficiente linear de atenuação; $\mu_{\text{água}}$ é o coeficiente de atenuação da água.

A partir da Equação (3.10) é trivial deduzir que o valor em UH do coeficiente de atenuação da água ($\mu_{\text{água}}$) é igual a 0 UH. Além da água, o osso é convencionalmente igual a 1000 UH e é o valor máximo da escala, enquanto ao ar é atribuído o valor de mínima absorção, -1000 HU [42]. Devido à relação entre UH e densidade apresentada na Equação (3.11), por meio de uma simples reorganização algébrica, é possível calcular a densidade de qualquer material dado seu volume total, contabilizado a partir da quantidade de voxels que compõe o material, e o valor UH médio da região de interesse (ROI) (Equação 3.12) [1].

$$\frac{UH}{-1000} = \frac{V_g}{V_{\text{total}}} \quad (3.11)$$

onde V_g é o volume de gás e V_{total} é a soma do volume de gás com o volume de tecido.

$$V_{ROI} = \frac{(1 - UH_{\text{médio}})}{-1000} \cdot V_{\text{total}} \quad (3.12)$$

onde $UH_{\text{médio}}$ é o valor médio em UH da região de interesse.

Nos pulmões, qualquer região pode ser considerada uma mistura de tecido (células, sangue, tecido conjuntivo etc.) e ar. Neste sentido, a densidade de um voxel, menor unidade de volume captada pela TC, é determinada pela soma das densidades de todos os elementos compreendidos neste espaço. Deste modo, é importante considerar quais estruturas dos pulmões são incluídas no espaço de um voxel. De posse das Equações 3.11, 3.12, é possível observar que, para um voxel com

densidade igual a -700 UH, estima-se que, aproximadamente, 30% de seu conteúdo seja tecido e outros 70% seja composto por ar [1]. A dimensão de um voxel depende de diferentes parâmetros referentes à coleta das imagens, como número de linhas e colunas da matriz de um corte da imagem, tamanho do campo de visão e espessura do corte. Para exemplificar, o volume do voxel presente em uma imagem com dimensão de 256 por 256 com 10 mm de espessura e campo de visão de 384mm é igual a $22,5 \text{ mm}^3$ ($384/256 \times 384/256 \times 10$). É importante utilizar também a distância entre os cortes da TC no cálculo do volume do voxel, pois o resultado deve ser corrigido, se houver, pela quantidade de sobreposição entre os cortes adjacentes. Segundo GATTINONI *et al.* [1], o volume deste voxel de exemplo na capacidade residual funcional de pulmões saudáveis engloba, aproximadamente, 2.000 alvéolos com 29% de gás nos dutos alveolares, 61% nos sacos alveolares e 10% de tecidos e sangue na barreira alvéolo-capilar.

A análise quantitativa das imagens de TC nos permite estudar a distribuição de frequência dos voxels de acordo com suas densidades. Esta é uma importante ferramenta para avaliar os diferentes graus de aeração dos pulmões. Classicamente, a função de distribuição é arbitrariamente dividida nas regiões hiperinsufladas, que contêm voxels de densidades entre -1000 e -900 UH, representando uma relação ar/tecido maior que 90%; as regiões normalmente aeradas na qual contêm voxels entre -900 e -500 UH; as regiões pobremente aeradas (equivalentes ao padrão de opacidade em vidro fosco) que estão compreendidas entre -500 e -100 UH e, por fim, as regiões não aeradas (equivalentes ao padrão de consolidação) que estão entre -100 e 100 UH [1, 42].

A Figura 3.1 apresenta dois histogramas das distribuições dos voxels e as regiões de aeração mencionadas acima de um indivíduo saudável e de um indivíduo com enfisema pulmonar. Nota-se que a distribuição dos voxels do paciente com enfisema é deslocada para esquerda em comparação ao histograma do indivíduo saudável, indicando menor proporção de voxels na região normalmente aerada e maior proporção de voxels na região hiperinsuflada.

Com tal recurso, a avaliação por imagem deixa de ser baseada em interpretações individuais e subjetivas. A identificação e a quantificação dos acometimentos pulmonares tornam-se, desse modo, automatizados e independentes da subjetividade do observador [24]. A capacidade de avaliar e acompanhar a progressão de diversas doenças pulmonares de forma quantitativa e objetiva fazem com que a análise quantitativa das imagens de TC seja uma importante ferramenta para avaliação da saúde dos pulmões.

Recentemente, em um artigo de opinião com título traduzido livremente “A TC deveria ser parte da rotina clínica para cuidados com a DPOC? Sim” (título original: “*Should Chest CT Be Part of Routine Clinical Care for COPD? Yes*”),

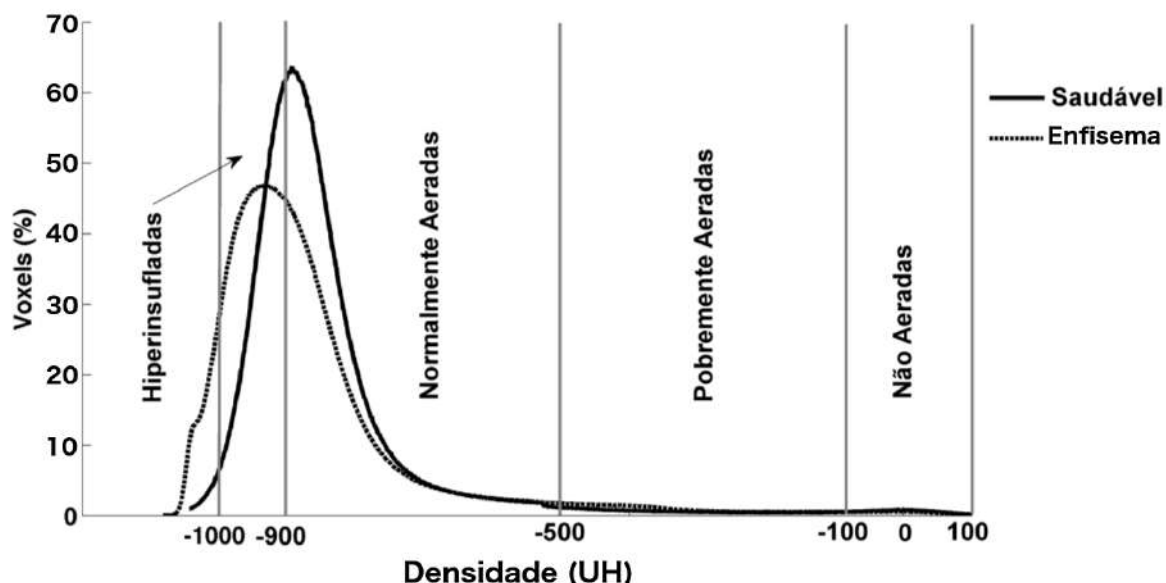


Figura 3.1: Distribuição de frequência relativa dos voxels divididos nos compartimentos propostos por GATTINONI *et al.* [1] de um sujeito saudável (linha contínua) e de um sujeito com enfisema (linha tracejada). Ambos os sujeitos participaram da amostra do presente estudo.

George Washko [43] defende a inclusão do registro de imagens de TC de tórax como parte da rotina de avaliação de pacientes com DPOC e afirma que tal prática pode facilitar a identificação de informações clínicas relevantes e que pode ser um fator crucial no salvamento de vidas destes pacientes. O texto de Washko, pesquisador importante do campo de TC de tórax, ajuda a explicitar a importância da TC na prática clínica.

O ponto publicado por Washko foi logo respondido por um contraponto desenvolvido pelo pesquisador MeiLan Han [44] de título traduzido livremente “A TC deveria ser parte da rotina clínica para cuidados com a DPOC? Não” (título original: “*Should Chest CT Be Part of Routine Clinical Care for COPD? No*”). Neste artigo de contraponto, o autor defende que o alto custo operacional da avaliação por TC de tórax juntamente com a exposição dos pacientes à radiação não justificam os benefícios que podem ser alcançados por meios mais simples como espirometria e aplicação de questionários. O autor ainda defende que excluindo os casos de cirurgia para redução do volume pulmonar e transplante dos pulmões, os benefícios da inclusão da TC na rotina para avaliação de pacientes com DPOC ainda não estão claros.

3.4 Índices Derivados da tomografia computadorizada

Os primeiros estudos que avaliaram a distribuição de frequência dos voxels com a finalidade de estudar a gravidade ou progressão do enfisema se baseavam na inspeção visual dos histogramas [45]. Pelo fato do enfisema causar a diminuição da densidade média dos pulmões, principalmente por perda de tecido, diminuição do fluxo sanguíneo e aumento das áreas com aprisionamento de ar, é possível perceber no histograma de voxels por densidade o deslocamento dos valores para regiões de mais baixa densidade [46, 47]. O Estudo de HAYHURST *et al.* [45] mostrou que indivíduos com enfisema possuem maior quantidade de voxels de baixa atenuação, especificamente entre -450 e -500 em unidades EMI, escala similar à escala em Unidades Hounsfield, do que indivíduos sem enfisema.

Com a evolução dos escâneres e da capacidade de processamento computacional, índices mais objetivos, também derivados do histograma de distribuição de frequência dos voxels, foram propostos para diagnosticar e quantificar, de forma não invasiva, casos de enfisema [21, 24]. A avaliação mais simples consiste no cálculo da densidade global dos pulmões. Para calcular este índice, basta computar a média aritmética de todos os voxels que compõem os pulmões de um paciente. Apesar de alguns estudos terem encontrado correlação entre a média global de densidade dos pulmões e os TFP [48–50], pelo fato deste índice levar em consideração todos os voxels dentro do espectro de densidade, o aumento da quantidade de voxels dentro das regiões típicas de enfisema pode ficar mascarado devido a ruídos que podem ser gerados no registro ou na reconstrução da imagem ou até mesmo pela própria característica do valor médio, no qual valores muito negativos podem ser cancelados por valores muito positivos, tornando assim, a média global da densidade dos pulmões um índice simples, porém pouco sensível à gravidade da doença estudada [24].

Outros autores desenvolveram índices similares à média global de densidade dos pulmões. O trabalho de COXSON *et al.* [51] propôs um índice que busca refletir a expansão dos pulmões. Este índice se baseia na quantidade de volume de gás dividido por cada grama de tecido pulmonar subtraída por uma constante com o valor de 1/1,065 mL/g, que é considerada a densidade típica do tecido pulmonar. Como o enfisema é caracterizado por aumento do volume de ar aprisionado e por perda do recuo elástico das estruturas dos pulmões gerando assim um maior volume pulmonar, é esperado que este índice reflita o aumento de ar por unidade de massa dos pulmões dos pacientes com enfisema. Outro índice semelhante foi desenvolvido por GATTINONI *et al.* [1]. Neste índice, os autores calcularam o valor médio de CT *numbers*, unidade que representa o coeficiente de atenuação linear dos raios-X

em relação ao coeficiente de atenuação causada da água, na imagem de três cortes registrados nos pacientes do estudo em questão e estimaram o valor global médio da massa do tecido pulmonar. Entretanto, tanto o índice proposto por COXSON *et al.* [51] quanto por GATTINONI *et al.* [1] são análogos ao cálculo da média global de densidade dos pulmões e, portanto, sofrem das mesmas limitações.

Uma miríade de índices foi desenvolvida para avaliação do enfisema pulmonar nos últimos anos [20, 23, 24]. Estudos mostram que tais índices, por olharem para as regiões de densidade que refletem o comportamento típico do enfisema, são mais específicos e refletem melhor as consequências do enfisema. Dentre os índices criados, os que mais recebem destaque e são mais largamente utilizados são: área relativa da região de baixa atenuação (AR_X), onde X é um valor de densidade em UH e o percentil de densidade que compreende um determinado percentual de todos os voxels dos pulmões ($Perc_X$, onde X é um valor de percentual arbitrário) [24]. O primeiro índice é definido como o percentual da quantidade voxels abaixo de um limiar de densidade determinado, geralmente o valor de densidade escolhido está entre -770 e -960 UH, sendo o valor mais comum -950UH, formando o índice AR_{-950} . O índice de AR_X já foi validado por estudos que o associaram com a patologia do enfisema [52, 53] de diferentes etiologias [21, 54].

O índice $Perc_X$ informa a densidade que compreende um desejado valor percentual. De forma análoga ao índice de AR_X , o índice baseado no percentil também foi validado em relação aos TFP e estudos patológicos [48, 55]. Dois trabalhos de um mesmo grupo de pesquisadores [56, 57] mostraram que o índice $Perc_X$ apresenta maior estabilidade quando o valor de X está entre os percentis 10 e 20, com o valor pico de estabilização próximo ao percentil 12. Entretanto, o valor percentil mais comumente utilizado é 15, gerando assim o índice vastamente utilizado $Perc_{15}$ [24]. As Figuras 3.2 e 3.3 apresentam uma ilustração do cálculo dos índices AR_{-950} e $Perc_{15}$ e dois exemplos dos índices citados em um indivíduo saudável e um paciente com enfisema, respectivamente. Ambos os índices são extraídos da curva de percentual cumulativo do total de voxels em função da densidade em UH (Figura 3.2).

Os índices de AR_X e $Perc_X$ são similares. Sendo que um representa aproximadamente o inverso do outro. Se imaginarmos que, com a progressão do enfisema, os voxels se deslocam para regiões de atenuações mais baixas, maior será o índice AR_X , pois mais voxels estarão abaixo do limiar estipulado. Por exemplo, se definirmos o valor usual de limiar em -950 UH, com a evolução da doença é provável que cada vez mais um percentual maior de voxels estará dentro deste intervalo (Figura 3.4). De forma análoga, no índice $Perc_X$, quanto maior a quantidade de voxels nas regiões de menor atenuação menor será a densidade em UH que compreende um determinado percentual do total dos voxels dos pulmões (Figura 3.5).

A Figura 3.6 apresenta a relação entre os índices de AR_X com limiar de -950UH

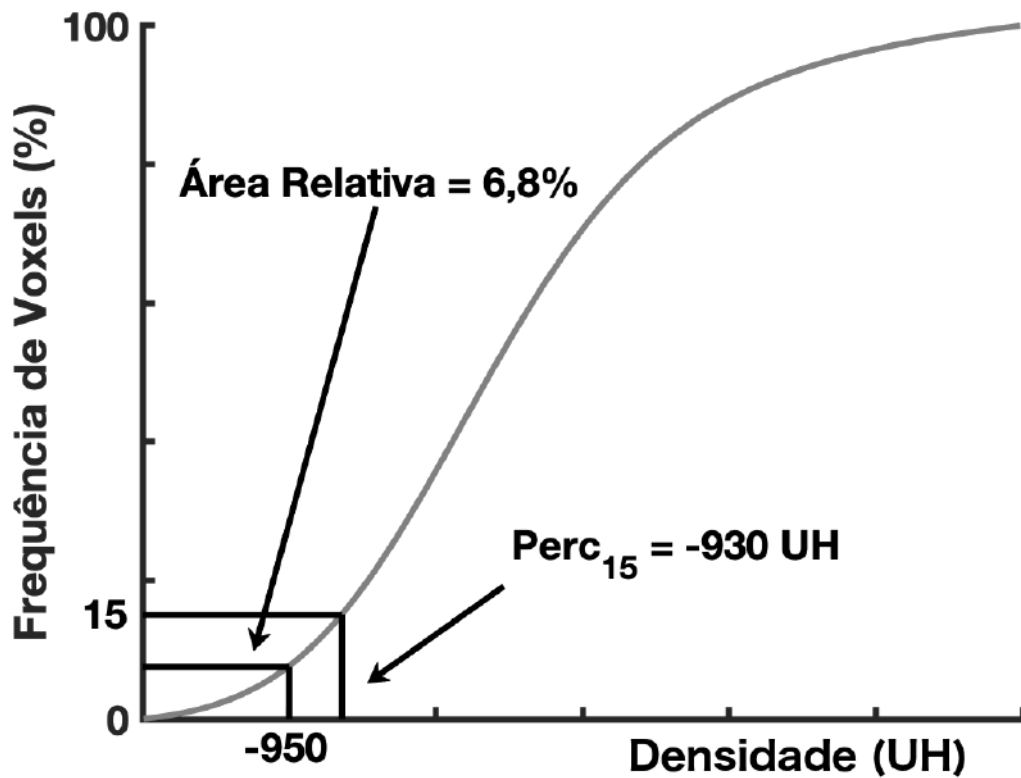


Figura 3.2: Ilustração do cálculo dos índices de AR_{950} e $Perc_{15}$.

e $Perc_{15}$ dos indivíduos do presente estudo. Podemos notar que existe uma relação inversamente proporcional entre os dois índices. Ainda na Figura 3.6, podemos ver que o índice de AR_{950} possui alguns valores iguais a zero, principalmente indivíduos com enfisema que podemos inferir que são os mais graves. Tal comportamento ocorre devido ao formato sigmoide da curva de percentual dos voxels em função da densidade em UH. Nos valores iniciais, quando a densidade é muito baixa, a curva cresce lentamente, partindo do zero e quanto mais grave a doença maior a área de contato da curva com os eixos das abcissas. Portanto, dependendo do limiar escolhido para o índice de AR_X , o valor do percentual de voxels compreendidos até este ponto pode ser zero. Tal comportamento inerente ao índice de AR_X pode impedir a detecção do enfisema em fases iniciais, na qual os voxels ainda não sofreram tanta perda de densidade e portanto menor quantidade de voxels estará abaixo do limiar escolhido, como por exemplo -950UH. Em contrapartida, o índice $Perc_X$ sempre vai ter um valor inteiro unívoco de densidade em UH diferente zero para cada valor de percentual escolhido e portanto é preferido para estudos envolvendo casos de enfisema em estágios iniciais [24]. Ainda que os índices citados tragam informações similares e que o $Perc_X$ não possua a limitação do índice AR_X discutida neste parágrafo, segundo a revisão feita por STOEL e STOLK [24] este índice é mais comumente utilizado nos estudos com enfisema.

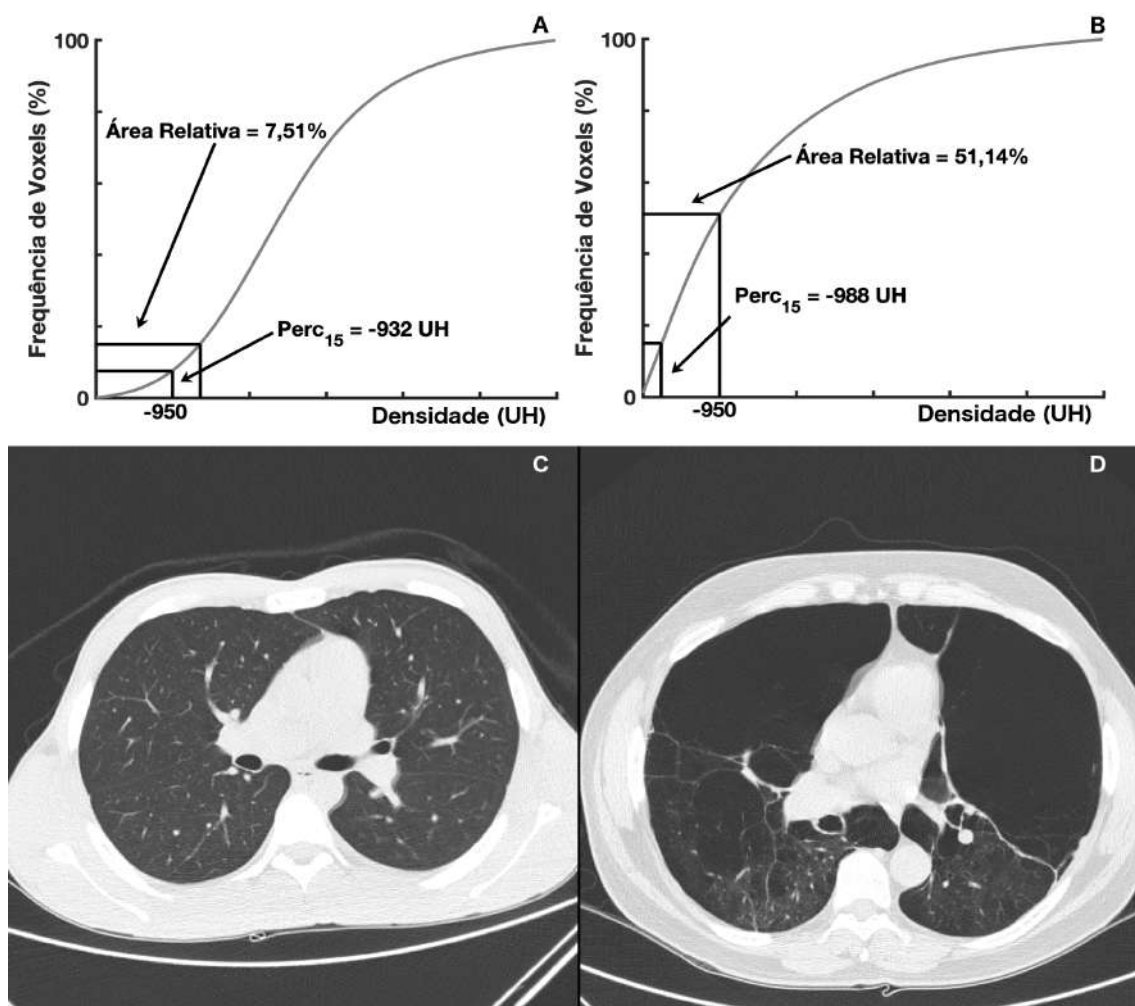


Figura 3.3: Exemplo do cálculo dos índices AR_X com limiar de -950 UH e $Perc_{15}$ de um indivíduo saudável (painel A) e de um paciente com enfisema por deficiência de A1AT (painel B). Os painéis C e D apresenta o corte axial dos respectivos sujeitos.

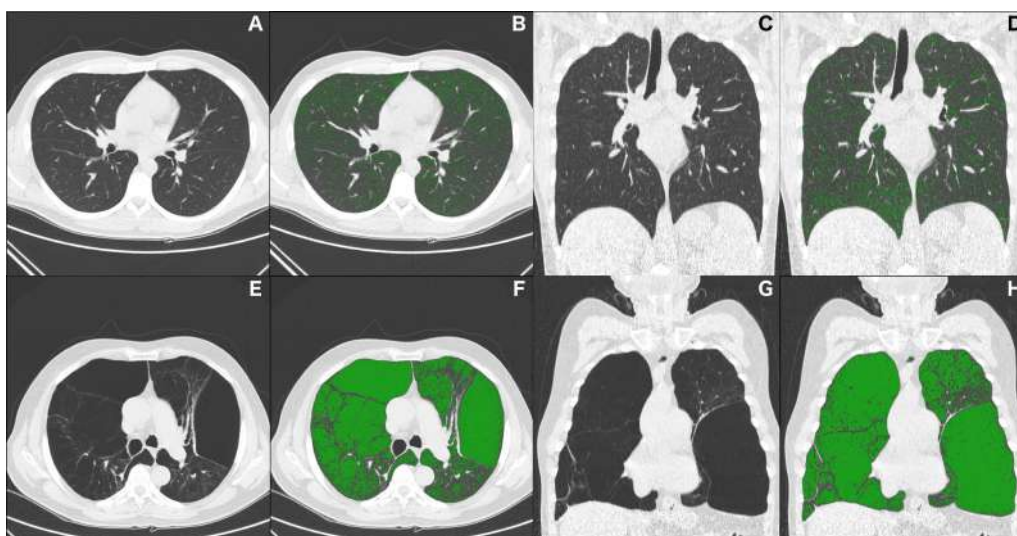


Figura 3.4: Ilustração da contribuição dos voxels destacados em verde no cálculo do índice AR_X com limiar de -950 UH em um indivíduo saudável (painéis A, B, C e D) e a contribuição dos voxels para o cálculo do mesmo índice na imagem de um paciente com enfisema por deficiência de A1AT (painéis E, F, G, e H).

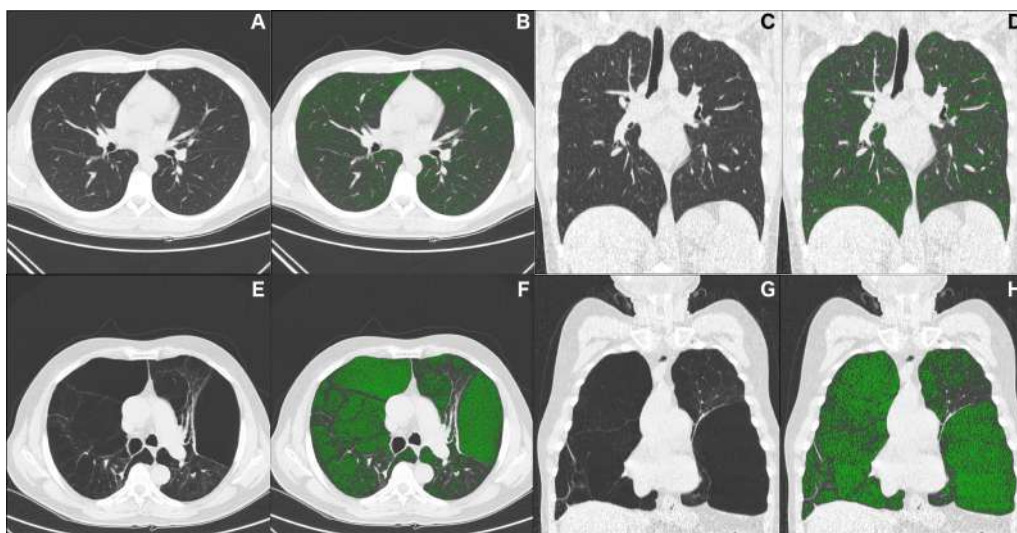


Figura 3.5: Ilustração da contribuição dos voxels destacados em verde no cálculo do índice $Perc_{15}$ em um indivíduo saudável (painéis A, B, C e D) e a contribuição dos voxels para o cálculo do mesmo índice na imagem de um paciente com enfisema por deficiência de alfa1-antitripsina (painéis E, F, G, e H). Vale ressaltar que, nas imagens do indivíduo saudável, os voxels destacados em verde estão abaixo do valor de -943 UH e nas imagens do pacientes com deficiência de A1AT os voxels destacados em verde estão abaixo do valor de -987 UH.

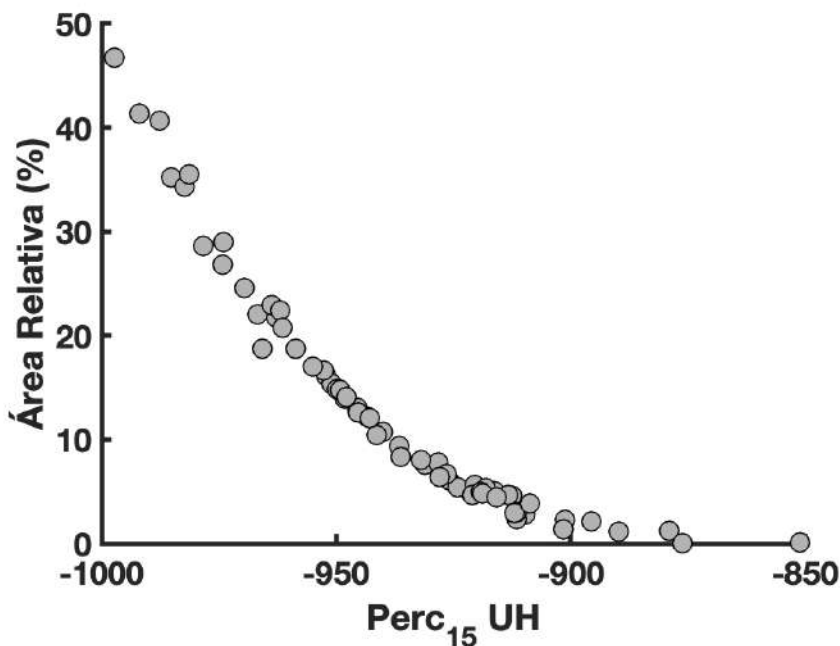


Figura 3.6: Relação entre os índices AR_{950} e $Perc_{15}$ calculados nas imagens dos sujeitos do presente estudo.

Vale ressaltar que a escolha de valores de limiares muito altos, tanto para o índice AR_X quanto para o $Perc_X$ pode acarretar na contabilização de voxels fora da faixa típica de enfisema o que pode levar ao mesmo problema que ocorre com o valor de densidade global dos pulmões.

Apesar de serem amplamente utilizados, os índices densitovolumétricos não estão livres de limitações. O principal fator que influencia os resultados obtidos com a avaliação quantitativa de imagens de TC de tórax é o volume de ar inspirado durante a aquisição das imagens [58]. Com o aumento do volume dos pulmões, sua densidade diminui, afetando o cálculo de todos os índices que se baseiam nesta grandeza física. A Figura 3.7 apresenta a influência do volume pulmonar durante o registro das imagens nos índices AR_{950} e $Perc_{15}$. As imagens de TC de tórax que deram origem a Figura 3.7 foram adquiridas com dois registros subsequentes em cada indivíduo, um com nível de inspiração próximo da CPT e o outro próximo a CRF.

Algumas técnicas foram desenvolvidas para tentar contornar o problema supracitado. Uma delas é a aquisição das imagens de TC de tórax com controle por espirometria [59]. Entretanto, mesmo com o controle do volume pulmonar durante o registros das imagens os estudos de GILMAN *et al.* [60] e de GIERADA *et al.* [58], mostraram que é possível existir uma variação de volume de até 30% entre os registros.

Outros métodos foram desenvolvidos além do registro das imagens com o controle pela espirometria com intuito de minimizar o efeito do volume nos índices densitovo-

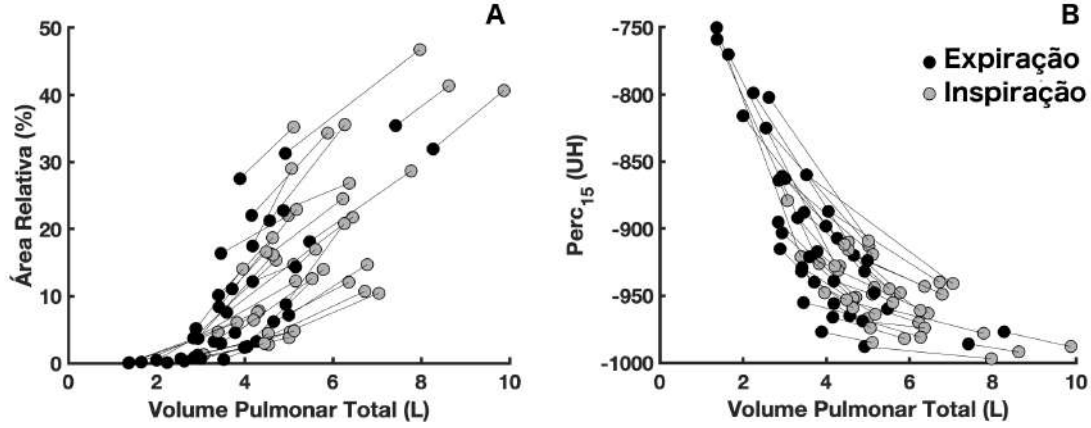


Figura 3.7: Ilustração do efeito do volume pulmonar total sobre o índice AR_{950} (painel A) e sobre o índice $Perc_{15}$ (painel B). Os índices apresentados nesta figura foram calculados a partir das imagens dos sujeitos do presente estudo.

lumétricos. O estudo de SHAKER *et al.* [15] mostrou que existe uma relação linear entre os valores do AR_X em função do volume pulmonar no momento do registro e que existe uma relação log-linear entre o índice baseado no percentil dos voxels ($Perc_X$) e o volume pulmonar. Seus resultados, obtidos em pacientes com enfisema por consumo de tabaco e por DA1AT, sugerem que deve haver uma correção de 10% no valor do AR_X para cada litro de variação do volume pulmonar e para o índice $Perc_X$, em unidade logarítmica, deve haver uma correção de 1,3 para cada 1L de variação do volume pulmonar.

O estudo de STARING *et al.* [23] avaliou três modelos que buscam representar a relação densidade x volume medidos em imagens do mesmo pacientes em momentos distintos com intuito de corrigir a influência do volume em casos de avaliação da progressão do enfisema. Segundo os autores, uma das formas possíveis de representar tal relação é por meio do modelo “simples” (tradução livre do termo *naïve* usado pelos autores), no qual se assume que não há variação da densidade em função do volume pulmonar e assim, pode-se representar a progressão da seguinte forma:

$$I_2(T(x)) = I_1(x) + progressão(x) \quad (3.13)$$

onde $I_2(T(x))$ representa a imagem adquirida após o registro de base com transformação por meio da técnica registro de imagem; $I_1(x)$ é a imagem de referência e $progressão(x)$ representa a evolução do enfisema.

O registro de imagem pertence ao grupo de técnicas de processamento de imagens que busca, a partir da aplicação de uma série de transformações, alinhar duas ou mais imagens coletadas em momentos distintos ou registradas por diferentes sensores. As transformações podem envolver rotação, translação, ampliação, redução e outras transformações afins. O registro de imagem também pode contar com

transformações elásticas ou não rígidas, nas quais os voxels são alterados de forma independente uns dos outros [61]. No contexto do presente estudo, o registro de imagem pode ser utilizado para alinhar duas imagens de TC de tórax coletadas em um mesmo sujeito que apresente volumes pulmonares distintos em cada coleta. Uma vez que os pulmões mais inflados envolve maior volume espacial em comparação a imagem coletada com menor volume de ar inspirado, o registro de imagem, a partir das transformações citadas, pode reduzir a diferença espacial entre as imagens e deixá-las sobrepostas. Alguns algoritmos implementados em linguagens de programação¹² oferecem esta técnica de transformação de imagens de TC levando em conta nas transformações a densidade final dos pulmões reconstruídos[62]. Em outras palavras, estes programas aplicam o registro sobre as imagens com intuito de alinhá-las utilizando como objetivo a minimização da diferença entre as densidades dos voxels.

Pode-se interpretar que o modelo simples nos diz que, se for descartado o efeito do volume pulmonar sobre a densidade, a imagem medida em uma segunda visita $I_2(T(x))$ será igual a imagem de referência, medida na primeira visita ($I_1(x)$) somada a progressão da doença, se houver.

Outra representação da relação volume x densidade apresentada no estudo de STARING *et al.* [23], modelo denominado esponja seca, sugere que pode-se considerar que não existe variação de massa do tecido pulmonar ao longo do ciclo respiratório, ou seja, a massa do tecido pulmonar é considerada a mesma em registros de TC de tórax distintos, e portanto, é possível representar a imagem medida em uma segunda visita da seguinte forma:

$$I_2(T(x)) = I_1(x)[J_T(x)]^{-1} + \text{progressão}(x) \quad (3.14)$$

onde $I_2(T(x))$ representa a imagem adquirida após o registro de base com transformação por meio da técnica registro de imagem; $I_1(x)$ é a imagem de referência; J_T é a matriz Jacobiana da transformação espacial da imagem e $\text{progressão}(x)$ representa a evolução do enfisema.

A Equação 3.14 pode também ser representada pela seguinte equação, considerando que $M_1 = M_2$, onde M_1 e M_2 são as massas do tecido pulmonar de um mesmo indivíduo em coletas diferentes.

$$d_2 = d_1 \cdot (V_1/V_2)^s \quad (3.15)$$

onde d_2 é a densidade da imagem da segunda visita; d_1 é a densidade da imagem na primeira visita; V_1 e V_2 são os volumes pulmonares na primeira e segunda visita,

¹Elastix - <http://elastix.isi.uu.nl/>

²Advanced Normalization Tools - <https://github.com/ANTsX/ANTs>

respectivamente e s é o valor da inclinação da reta da densidade em função do volume pulmonar (no modelo de esponja seca s tem o valor fixo de -1).

Os autores discutem que, apesar de se poder considerar a massa estável com a variação do volume pulmonar, não é o que acontece na prática. Dentro do ciclo respiratório ocorre variação do fluxo sanguíneo pulmonar, aprisionamento de ar e ruídos inerentes a coleta das imagens. Tais fatores podem exercer influência sobre a massa do tecido pulmonar estimada. Pelo exposto, os autores apresentam o terceiro modelo, que é similar ao modelo de esponja, mas que leva em consideração a inclinação “ s ” oriunda da reta log-linear de densidade em função do volume pulmonar. Desta forma, antes de se aplicar a equação para cálculo da progressão do enfisema, é preciso calcular o parâmetro “ s ”. De posse deste parâmetro, a equação pode ter a seguinte forma:

$$I_2(T(x)) = I_1(x)[J_T(x)]^s + progress\tilde{o}(x) \quad (3.16)$$

onde $I_2(T(x))$ representa a imagem adquirida após o registro de base com transformação por meio da técnica registro de imagem; $I_1(x)$ é a imagem de referência; J_T é a matriz Jacobiana da transformação espacial da imagem e $progress\tilde{o}(x)$ representa a evolução do enfisema e s é a inclinação da reta log-log da densidade pulmonar em função do volume pulmonar.

O parâmetro “ s ” pode ser calculado com auxílio de uma segunda imagem registrada com o indivíduo em um nível de inspiração próxima à CRF. De posse desta imagem auxiliar, é possível calcular o valor de “ s ” a partir da inclinação da reta formada pela densidade pulmonar em função do volume ambos em escala logarítmica e aplicando a seguinte Equação 3.17:

$$s = \frac{\log I_1^{CRF}(T_1(x)) - \log I_1}{\log J_{T_b}(x)} \quad (3.17)$$

onde I_1^{CRF} é a imagem auxiliar registrada próxima à CRF; I_1 é a imagem registrada na primeira visita e J_{T_b} é a matriz Jacobiana da imagem da primeira visita.

Independente do método de correção escolhido, a avaliação da progressão do enfisema feita com imagens registradas em momentos distintos e principalmente registradas com volumes pulmonares distintos, deve ser feita com a devida compensação do efeito do volume pulmonar sobre a densidade pulmonar. Caso contrário, poderá haver uma variável de confusão sobre os resultados obtidos, que pode impedir a correta interpretação dos valores estimados com a densitovolumetria.

3.5 Métodos de parametrização de curvas

3.5.1 Ajuste Linear

O ajuste de curvas pode ser utilizado em situações nas quais é necessário descobrir ou desenvolver uma relação entre duas ou mais medidas. Em muito casos, existe um comportamento linear entre as variáveis, e, portanto, o ajuste de uma reta ou de um polinômio produz resultado satisfatório capaz de modelar o fenômeno estudado. O ajuste de retas ou polinômios sobre um conjunto de dados é feito a partir da estimativa de um conjunto de parâmetros, também denominados coeficientes, ótimos que trazem a informação do peso e direção da relação entre as variáveis. Dentre as equações lineares, a reta descrita pela equação $y = a + b.x$ é uma das mais largamente utilizadas, sendo o parâmetro a o intercepto e o b o coeficiente angular. Tal equação é capaz de nos informar se existe relação entre duas variáveis e se esta relação é positiva – em caso do coeficiente b positivo – ou negativa – em caso do coeficiente b negativo [63].

A identificação dos parâmetros ótimos da equação que melhor representa o conjunto de dados estudado é feita a partir da minimização do erro entre os valores observados e os valores calculados. Classicamente, busca-se minimizar o erro médio quadrático. A técnica de identificação dos parâmetros ótimos baseada no erro mínimo quadrático é denominada métodos dos mínimos quadrados [63]. Pelo fato do conjunto de equações supracitadas serem lineares, a função objetivo ou função custo, como são denominadas as curvas que devemos encontrar o mínimo, possuem um mínimo global que pode ser encontrado de forma analítica [64].

As seguintes equações demonstram como ajustar um modelo linear genérico sobre um conjunto de observações $(x_1, y_1), \dots, (x_n, y_n)$, onde os x_n são as variáveis independentes e os y_n variáveis dependentes, por meio do métodos dos mínimos quadrados (MMQ) .

$$E(a, b) = \sum_{n=1}^N (y_n - (ax_n + b))^2 \quad (3.18)$$

A partir da função objetivo 3.18, que representa o erro (resíduo) ao quadrado do modelo em relação aos valores experimentais, deve-se encontrar os valores de a e b que minimizam esta função. Para tal devemos encontrar o mínimo desta função por meio de suas derivadas parciais igualadas a zero.

$$\begin{aligned}\frac{\partial E}{\partial a} &= 0 \\ \frac{\partial E}{\partial b} &= 0\end{aligned}\tag{3.19}$$

As derivadas parciais da função objetivo chegam no seguinte resultado

$$\begin{aligned}\frac{\partial E}{\partial a} &= \sum_{n=1}^N 2.(y_n - (ax_n + b)).(-x_n) \\ \frac{\partial E}{\partial b} &= \sum_{n=1}^N 2.(y_n - (ax_n + b)).1\end{aligned}\tag{3.20}$$

Reorganizando as equações acima e as igualando a zero, tem-se:

$$\begin{aligned}\sum_{n=1}^N 2.(y_n - (ax_n + b)).(-x_n) &= 0 \\ \sum_{n=1}^N 2.(y_n - (ax_n + b)).1 &= 0 \\ \left(\sum_{n=1}^N x_n^2\right).a + \left(\sum_{n=1}^N x_n\right).b &= \sum_{n=1}^N x_n.y_n \\ \left(\sum_{n=1}^N x_n\right).a + \left(\sum_{n=1}^N 1\right).b &= \sum_{n=1}^N y_n\end{aligned}\tag{3.21}$$

Para encontrar os valores de a e b que minimizam as Equações 3.21, basta resolver o sistema de equações lineares abaixo:

$$\begin{pmatrix} a \\ b \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \sum_{n=1}^N x_n^2 & \sum_{n=1}^N x_n \\ \sum_{n=1}^N x_n & \sum_{n=1}^N 1 \end{pmatrix}^{-1} \begin{pmatrix} \sum_{n=1}^N x_n y_n \\ \sum_{n=1}^N y_n \end{pmatrix}\tag{3.22}$$

A solução do método dos mínimos quadrados para ajustes lineares pode ser também feita para equações lineares de M parâmetros. Neste caso, a notação matricial ou, como também é conhecida, notação compacta facilita a representação do sistema de equações necessários para encontrar os parâmetros ótimos de um modelo com M parâmetros lineares, como mostra a Equação 3.23.

$$y = \begin{pmatrix} y_1 \\ \vdots \\ y_n \end{pmatrix}, X = \begin{pmatrix} 1 & x_{21} & \dots & x_{m1} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 1 & x_{2n} & \dots & x_{mn} \end{pmatrix}, \beta = \begin{pmatrix} \beta_1 \\ \vdots \\ \beta_m \end{pmatrix}, \epsilon = \begin{pmatrix} \epsilon_1 \\ \vdots \\ \epsilon_m \end{pmatrix} \quad (3.23)$$

onde y é o vetor com as variáveis observadas; X contém as variáveis independentes; β é o vetor com os M coeficientes a serem estimados pelo MMQ e ϵ é vetor que contém os desvios entre os valores estimados pela equação e os dados observados.

A equação linear geral descrita acima pode ser vista no formato matricial da seguinte forma:

$$\begin{aligned} y &= X\beta + \epsilon \\ \epsilon &= y - X\beta \end{aligned} \quad (3.24)$$

Reorganizando a Equação acima (Equação 3.24) e, em seguida, elevando-se o erro ao quadrado por meio da multiplicação pela sua transposta, tem-se a função custo $E(X, \beta)$:

$$E(X, \beta) = (y - X\beta)^T (y - X\beta) \quad (3.25)$$

Calculando a derivada parcial da função objetivo acima ($E(X, \beta)$ - Equação 3.25) em relação os coeficientes β e a igualando a zero, tem-se:

$$\begin{aligned} \frac{\partial D}{\partial \beta} &= -2.X^T y + 2X\beta \\ (X^T X)^{-1} &(X^T y) \end{aligned} \quad (3.26)$$

Resolvendo o sistema para β , obtem-se:

$$\beta = (X^T X)^{-1} (X^T y) \quad (3.27)$$

A vantagem do ajuste de modelos lineares em relação a outros modelos não lineares a partir do métodos dos mínimos quadrados é a presença de soluções analíticas para os sistemas de equações necessárias para estimar os coeficientes dos modelos a serem ajustados. A função do erro quadrático dos parâmetros a serem estimados é

convexa, e portanto livre de mínimos locais, possuindo apenas o mínimo global. Portanto, o ajuste linear pelo método dos mínimos quadrados é rápido e pode ser feito com pequeno esforço computacional [63]. A Figura 3.8 apresenta uma ilustração de uma função custo convexa hipotética em função de dois coeficientes também hipotéticos β_1 e β_2 .

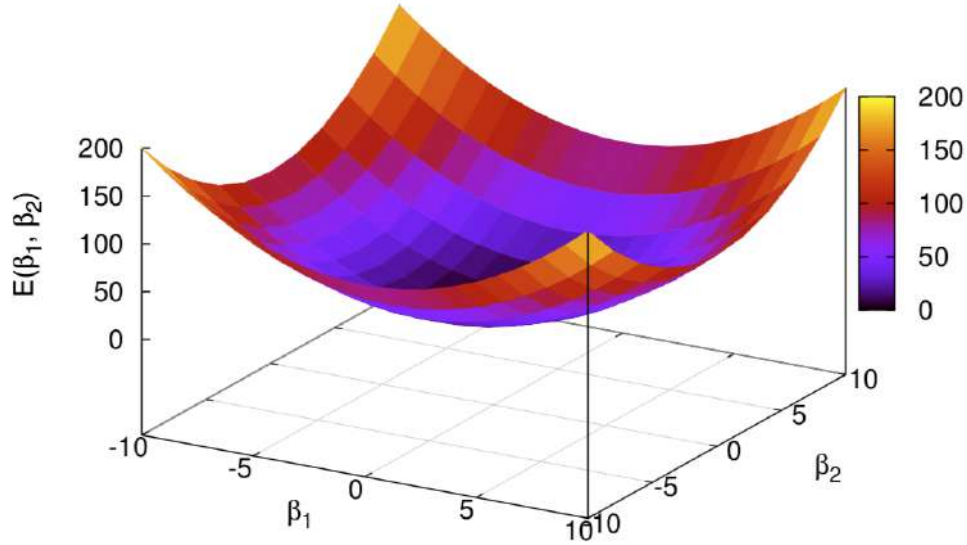


Figura 3.8: Função objetivo hipotética típica de problemas de ajuste lineares.

3.5.2 Ajuste Não Linear

Muitas vezes a relação entre duas ou mais medidas é não linear e nestes casos a utilização de modelos lineares podem não trazer ou trazer informações incompletas ou equivocadas sobre os dados. Uma alternativa que utiliza métodos mais complexos em relação ao ajuste linear é modelar os dados a partir de uma equação não linear, que por sua vez, ao contrário dos modelos lineares, possui a função objetivo não convexa, o que, geralmente, impede a resolução puramente analítica deste problema. A função objetivo resultante de modelos não lineares muitas vezes apresenta, além do mínimo global, múltiplos mínimos locais que podem atrapalhar a localização dos coeficientes ótimos [63, 64]. Neste cenário, a busca pelos melhores parâmetros do modelo não linear deve ser feita de forma iterativa por meio de algoritmos especializados. A Figura 3.9 ilustra uma função objetivo hipotética em função de um coeficiente β_1 com um mínimo global e um mínimo local. Nesta ilustração é possível perceber que, se o parâmetro inicial representado pelo círculo vermelho for fornecido ao algoritmo, este irá encontrar o mínimo global, e portanto fornecer a melhor estimativa dos parâmetros. Entretanto, caso o parâmetro inicial fornecido ao algoritmo seja o valor representado pelo círculo azul, este irá em direção a um mínimo local e entregará uma resposta que não é ótima.

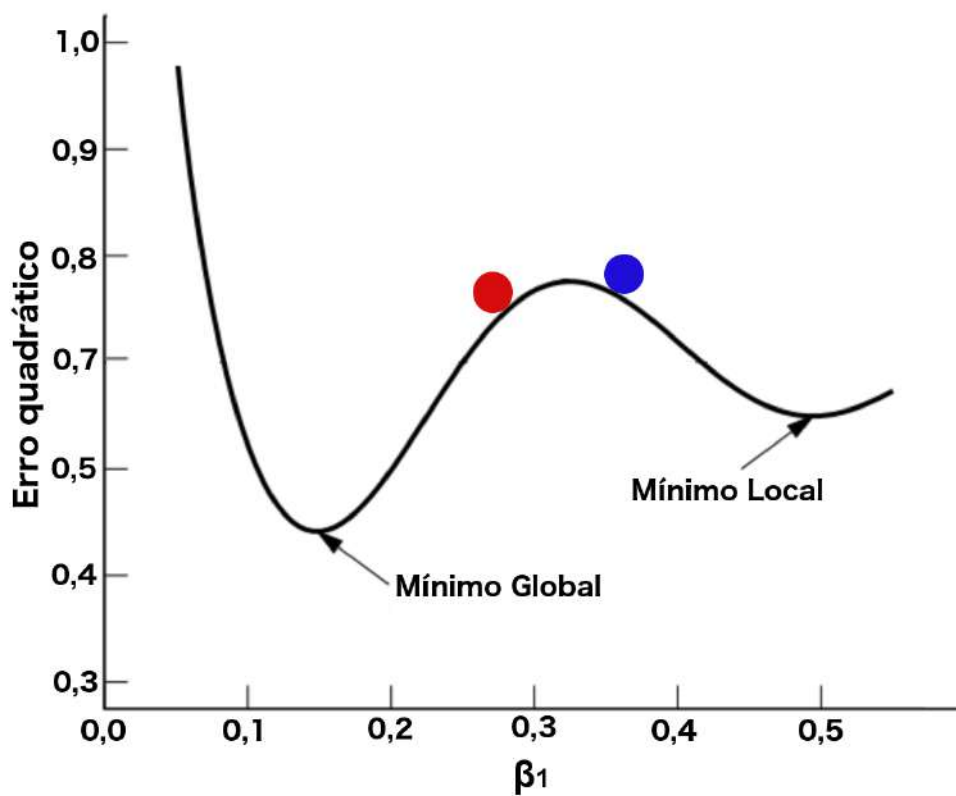


Figura 3.9: Ilustração de um exemplo hipotético de uma função custo em relação ao coeficiente β_1 . As setas indicam o mínimo global e o mínimo local da curva, enquanto os círculos vermelho e azul representam escolhas de parâmetros iniciais que irão chegar à resposta ótima ou não, respectivamente.

Outro fator que não é observado no ajuste linear e está presente no ajuste não linear é a necessidade da escolha dos parâmetros iniciais. Pelo fato do método dos mínimos quadrados para modelos não lineares ser iterativo, este deve partir de estimativas iniciais que são atualizadas sequencialmente até os melhores valores. A escolha correta dos parâmetros iniciais é de grande importância para o sucesso do algoritmo, pois uma escolha equivocada pode levar a falha de convergência do algoritmo ou a encontrar mínimos locais que resultam em parâmetros estimados que representam os dados observados de maneira pobre [65]. A Figura 3.10 apresenta um exemplo hipotético de função custo não convexa e típica de problemas de otimização não lineares.

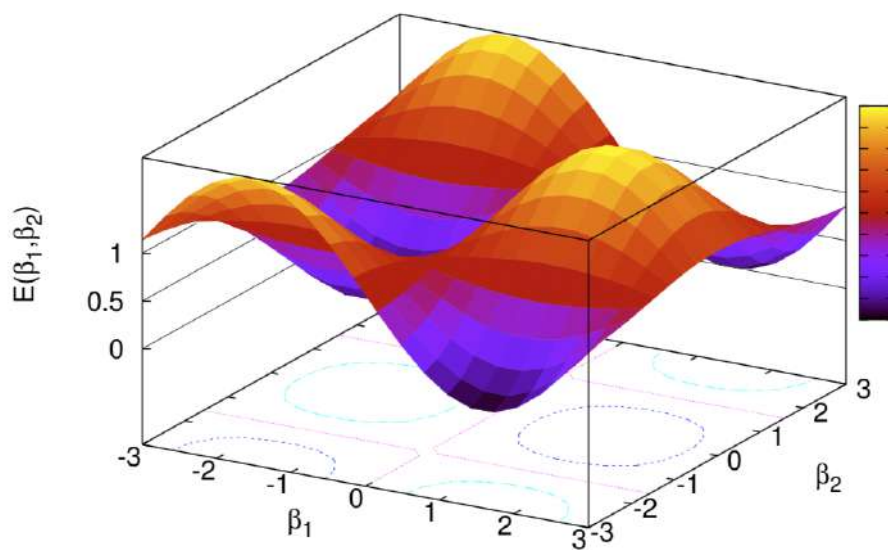


Figura 3.10: Função objetivo hipotética típica de problemas de ajuste não lineares.

Existem diversos algoritmos que otimizam a função objetivo de problemas não lineares, apesar de diferentes e cada um ser mais indicado para determinados casos, todos seguem o seguinte algoritmo básico [63]:

1. Escolha dos coeficientes iniciais;
2. Construção da curva a partir dos parâmetros iniciais;
3. Calcular a soma do erro quadrado gerado pelas discrepância entre os valores observados e os estimados;
4. Seguir o gradiente da função custo em busca do mínimo global com intuito de aproximar a curva estimada aos dados experimentais. Este passo é repetido até a convergência ou até o número de iterações atingir o valor desejado;
5. Retorna os valores quando um dos critérios de convergência é atingido;

Método do Gradiente Descendente

Um algoritmo que realiza os passos supracitados de forma simples e serve de inspiração para diversos outros algoritmos de otimização é o método do gradiente descendente. Este método utiliza as derivadas parciais da função objetivo em relação aos parâmetros a serem estimados e atualiza os coeficientes no sentido do gradiente da função, ou seja, “descendo” para valores cada vez menores do erro quadrático em busca do mínimo da função, onde as derivadas são iguais ou próximas de zero e o algoritmo converge [64]. A Equação 3.28 abaixo representa a atualização de um coeficiente hipotético em direção contrária ao gradiente da função objetivo:

$$\beta^{(s+1)} = \beta^{(s)} - \lambda \Delta f \quad (3.28)$$

onde $\beta^{(s+1)}$ é o valor de β no passo $s + 1$ do algoritmo; $\beta^{(s)}$ é o valor da iteração atual do coeficiente β ; λ é o tamanho do passo tomado em direção ao gradiente; Δ é o gradiente da função e f é a função custo.

O método do gradiente descendente apresenta bons resultados quando a função objetivo não possui muitos mínimos locais e os parâmetros iniciais fornecidos estão próximos da solução. Entretanto, pelo fato do passo λ ser fixo entre as iterações, caso o valor do erro da iteração atual esteja próximo da solução e o tamanho do passo for maior que a distância entre o ponto atual e o mínimo global, é possível que o algoritmo ultrapasse o ponto ótimo e se afaste da solução e comece a realizar uma espécie de movimento de “zig-zag”. Em contrapartida, se λ for pequeno, o algoritmo pode demorar a convergir e/ou atingir mínimos locais mais facilmente [66].

Método de Gauss-Newton

O método de Gauss-Newton (GN), assim como o método do gradiente descendente, também depende de parâmetros iniciais, entretanto as aproximações sequenciais até a solução são feitas de forma linear utilizando a expansão da série de Taylor do gradiente Δ , em outras palavras, a cada iteração os valores atuais de β são atualizados contra o gradiente da função objetivo para seus valores vizinhos a partir da expansão deste valor pela série de Taylor [64].

As atualizações dos coeficientes pelo método de GN pode ser resumida da seguinte forma:

$$\beta^{(s+1)} = \beta^{(s)} - \lambda \Delta f \quad (3.29)$$

O gradiente Δ é considerado a atualização aplicada a β para o algoritmo se aproximar da solução. Neste método, o gradiente calculado a cada iteração a partir

da matriz das derivadas parciais de primeira ordem de f em função de β . No caso de um modelo com M parâmetros a serem estimados a matriz Jacobiana (J) tem a seguinte forma:

$$J_f = \begin{pmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial \beta_1} & \frac{\partial f_1}{\partial \beta_2} & \cdots & \frac{\partial f_1}{\partial \beta_m} \\ \frac{\partial f_2}{\partial \beta_1} & \frac{\partial f_2}{\partial \beta_2} & \cdots & \frac{\partial f_2}{\partial \beta_m} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial f_n}{\partial \beta_1} & \frac{\partial f_n}{\partial \beta_2} & \cdots & \frac{\partial f_n}{\partial \beta_m} \end{pmatrix} \quad (3.30)$$

A partir da matriz J encontra-se o gradiente Δ :

$$\Delta = (J_f^T J_f)^{-1} J_f^T r \quad (3.31)$$

O método de GN possui a vantagem de calcular os passos das aproximações sequenciais a partir de técnicas de procura linear em cada iteração o que confere a este método rápida convergência quando os valores de β da iteração atual estão próximos da solução. Por outro lado, este método depende da inversão da matriz J , como pode ser visto na Equação 3.31. Em alguns casos, esta matriz pode possuir deficiência de posto, o que a torna não invertível, impedindo a convergência do algoritmo. Em adição, o método de GN apresenta baixa eficácia quando os valores de β estão distantes da solução [66].

Método de Levenberg-Marquardt

Pode-se dizer que o método do gradiente descendente e o método de GN são complementares, o primeiro, possui convergência mais rápida do que o método de GN quando a iteração atual está longe da solução. Entretanto, quando o algoritmo está próximo da solução o método de GN é mais eficaz. Baseado nessa complementação mútua que existe entre os métodos do gradiente descendente e de GN, em meados do ano de 1960, LEVENBERG [67] desenvolveu um método complexo, posteriormente aprimorado por MARQUARDT [68], que associa as vantagens dos métodos descritos acima:

$$\beta^{(s+1)} = \beta^{(s)} - (H + \lambda I)^{-1} \Delta f(x_n) \quad (3.32)$$

onde H é a matriz das derivadas parciais de segunda ordem da função f em relação a cada variável independente x_n e I é uma matriz identidade.

A troca entre o método descendente e o método de GN pelo algoritmo de

Levenberg-Marquardt (LM) pode ser resumida da seguinte forma: o algoritmo de LM atua de forma mais parecida com o método gradiente descendente quando os parâmetros estão longe de seus valores ótimos, e atua de forma similar ao método de GN quando os parâmetros estão se aproximando da solução ótima.

Capítulo 4

Materiais e Métodos

4.1 Banco de Imagens

O presente trabalho analisou de forma retrospectiva as imagens dos pacientes que constituem o banco de imagens de tomografia computadorizada de tórax cedidas gentilmente pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Este banco foi criado por meio de uma amostra transversal dos pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica atendidos entre Junho de 2012 e Setembro de 2014 pelo Hospital Universitário Pedro Ernesto. Para serem incluídos no estudo, os sujeitos deveriam ter idade entre 30 e 70 anos e razão dos índices VEF_1/CVF predito para população brasileira menor que 70%. Após atenderem os critérios iniciais, os pacientes foram divididos entre os grupos com deficiência de alfa1-antitripsina (DA1AT) e pacientes sem deficiência de alfa1-antitripsina (Sem-DA1AT). Indivíduos com nível sérico de A1AT abaixo de 2,64 mg/dL foram alocados no grupo DA1AT, enquanto os indivíduos com nível sérico normal de A1AT e com carga tabágica superior a 20 maços por ano foram incluídos no grupo Sem-DA1AT.

Além da inclusão dos pacientes com DPOC atendidos pelo Hospital Pedro Ernesto, foi feita a seleção de voluntários com a razão dos índices VEF_1/CVF expresso em valor percentual maior que 70% e sem histórico de consumo de tabaco. Estes sujeitos constituíram o grupo Controle.

Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido e o protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Estado Rio de Janeiro registrado com o número 12622913.7.0000.5259.

4.2 Teste de Deficiência de Alfa1-antitripsina

A confirmação do quadro de deficiência de alfa1-antitripsina foi feita por meio da aplicação da técnica imunonefelometria em papel-filtro em amostras de sangue [69]

dos pacientes seguido do teste para presença de mutações no gene SERPIN1. Desta forma, todos os pacientes incluídos no grupo DA1AT tiveram seu genótipo investigado.

4.3 Testes de Função Pulmonar

Os TFP consistiram em espirometria para medida dos índices VEF₁ e CVF, ple-tismografia corporal para estimativa da CPT e VA e método de respiração única de CO para estimativa da capacidade de difusão de monóxido de carbono (DLCO). As medições foram realizadas utilizando sistema computadorizado de alta definição (nSpire Health, Longmont, CO EUA) seguindo os padrões da Sociedade Torácica Americana (*American Thoracic Society* - ATS) [70] para o procedimento e interpretação dos testes. As avaliações feitas nos grupos DA1AT e Sem-DA1AT foram conduzidas após utilização de 40 µg do broncodilatador Salbutamol. Os valores obtidos pela espirometria foram corrigidos pela equação de KNUDSON *et al.* [71] e a capacidade de difusão de monóxido de carbono foi corrigida pela equação de CRAPO e MORRIS [72]. Em seguida, os resultados foram expressos como valores absolutos, bem como percentual dos valores previstos para a população brasileira [73].

4.4 Aquisição das Imagens de TC

As imagens de TC foram adquiridas por meio de um escâner helicoidal de 64 canais (Brilliance 40, Philips Medical Systems, Cleveland, OH). Todos os sujeitos envolvidos no presente estudo foram submetidos à aquisição, sem uso de contrastes, durante inspiração forçada próxima à capacidade pulmonar total. Uma parcela dos indivíduos foi selecionada para uma nova aquisição subsequente durante expiração forçada próxima ao volume residual.

Os seguintes parâmetros foram utilizados durante o registro das imagens: tempo de leitura de 0,4 s, corrente do tubo de raios X entre 130 e 190 mA e tensão de 120 kVp. Cada aquisição de imagem consistiu em blocos com seções transversais de 2 mm de espessura com espaçamento de 1 mm, resultando em sobreposições entre os cortes de 1 mm. As imagens foram exportadas em formato Dicom e cada corte representado por uma matriz quadrada de 768 linhas e 768 colunas reconstruídas pelo algoritmo de reconstrução padrão. Todas as análises posteriores foram feitas com as imagens reconstruídas com o mesmo *kernel*, haja vista que diferentes algoritmos de reconstrução podem influenciar os índices extraídos da TC [74].

4.5 Segmentação do Parênquima Pulmonar

Após a digitalização, as imagens adquiridas foram importadas em um computador pessoal e foram segmentadas com intuito de separar o parênquima das outras estruturas presentes no tórax por meio de uma máscara ou região de interesse. Para tal, foi utilizado o algoritmo *Region Growing* presente no software Slicer versão 4.8.1. Neste método, um ponto é selecionado manualmente no parênquima e em sequência este ponto é expandido em três dimensões selecionando regiões vizinhas baseando-se em um intervalo em UH. Em seguida, a região de interesse selecionada pelo algoritmo foi aperfeiçoada por meio da inspeção visual e edição manual para incluir regiões que deveriam ser incluídas e foram ignoradas pelo algoritmo e remover regiões adicionadas indevidamente. Neste processo, as vias aéreas, geralmente, são selecionadas juntamente com o parênquima. Para remover estas estruturas, as vias aéreas foram segmentadas pelo programa Airway Segmentation versão 4.1.0 [75] também presente no software Slicer, e logo em seguida, subtraídas da região de interesse do parênquima.

A Figura 4.1 apresenta as máscaras resultantes do processo de segmentação e de remoção das vias aéreas da imagem de TC de um indivíduo do grupo Controle do presente estudo nas visões axial, coronal e reconstrução tridimensional. Os painéis A, D e G da Figura 4.1 apresentam o resultado da segmentação com a inclusão indesejada das vias aéreas. Os painéis B, E e H mostram o passo seguinte que contém o isolamento da região das vias aéreas. Por fim, os painéis C, F e I apresentam o resultado desejado contendo apenas a região de interesse do parênquima pulmonar após a subtração da máscara completa pela máscara das vias aéreas.

4.6 Escalonamento dos Voxels

Após a segmentação do parênquima e a exclusão das vias aéreas, foi feito o escalonamento dos voxels das imagens de TC. Nesta etapa, uma ROI circular foi posicionada na imagem fora do corpo dos indivíduos, região com alta concentração de ar atmosférico e outra ROI de mesmo formato e mesma área foi posicionada na aorta descendente, região com mistura de tecido, sangue e água (Figura 4.2). Em seguida, o valor médio presente no interior de ambas as ROIs foi calculado. As ROIs podem ter sido posicionadas em cortes distintos

De posse dos valores médios, foi criada uma reta de calibração (Figura 4.3) ajustada, por meio do método dos mínimos quadrados, utilizando os valores médios encontrados com as ROIs extracorpórea e da aorta descendente e os valores -1000 e 50 [76], respectivamente. O escalonamento foi realizado pela multiplicação de todos os voxels presentes no parênquima pulmonar pelo coeficiente angular juntamente

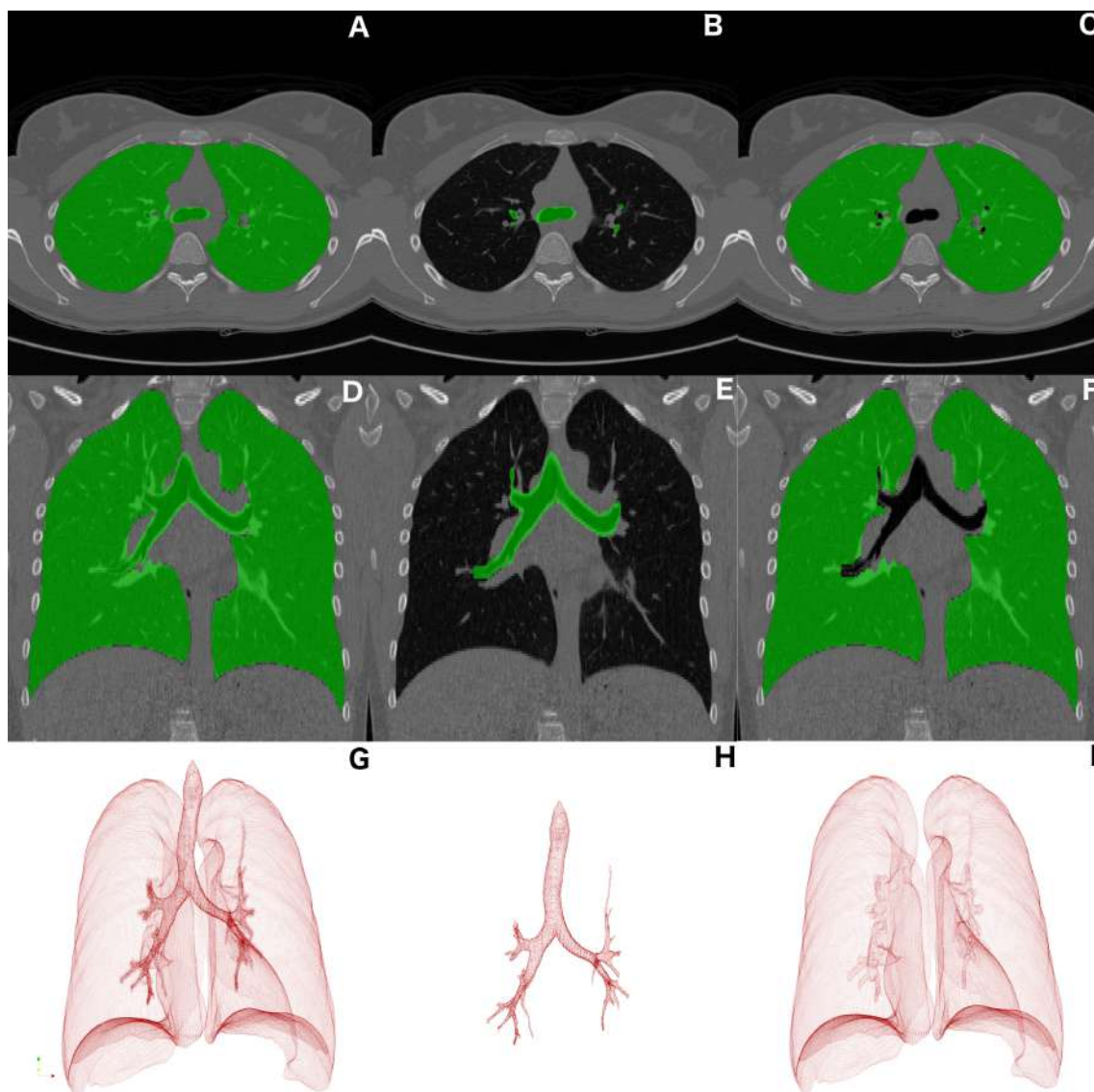


Figura 4.1: Ilustração do resultado da segmentação do parênquima e remoção das vias aéreas nas visões axial, coronal e reconstrução tridimensional. Os painéis A, D e G apresentam o resultado inicial da segmentação, que inclui as vias aéreas. O isolamento das vias aéreas é apresentado nos painéis B, E e H e por fim, a subtração de ambas as máscaras que resulta na segmentação desejada é apresentada nos painéis C, F e I.

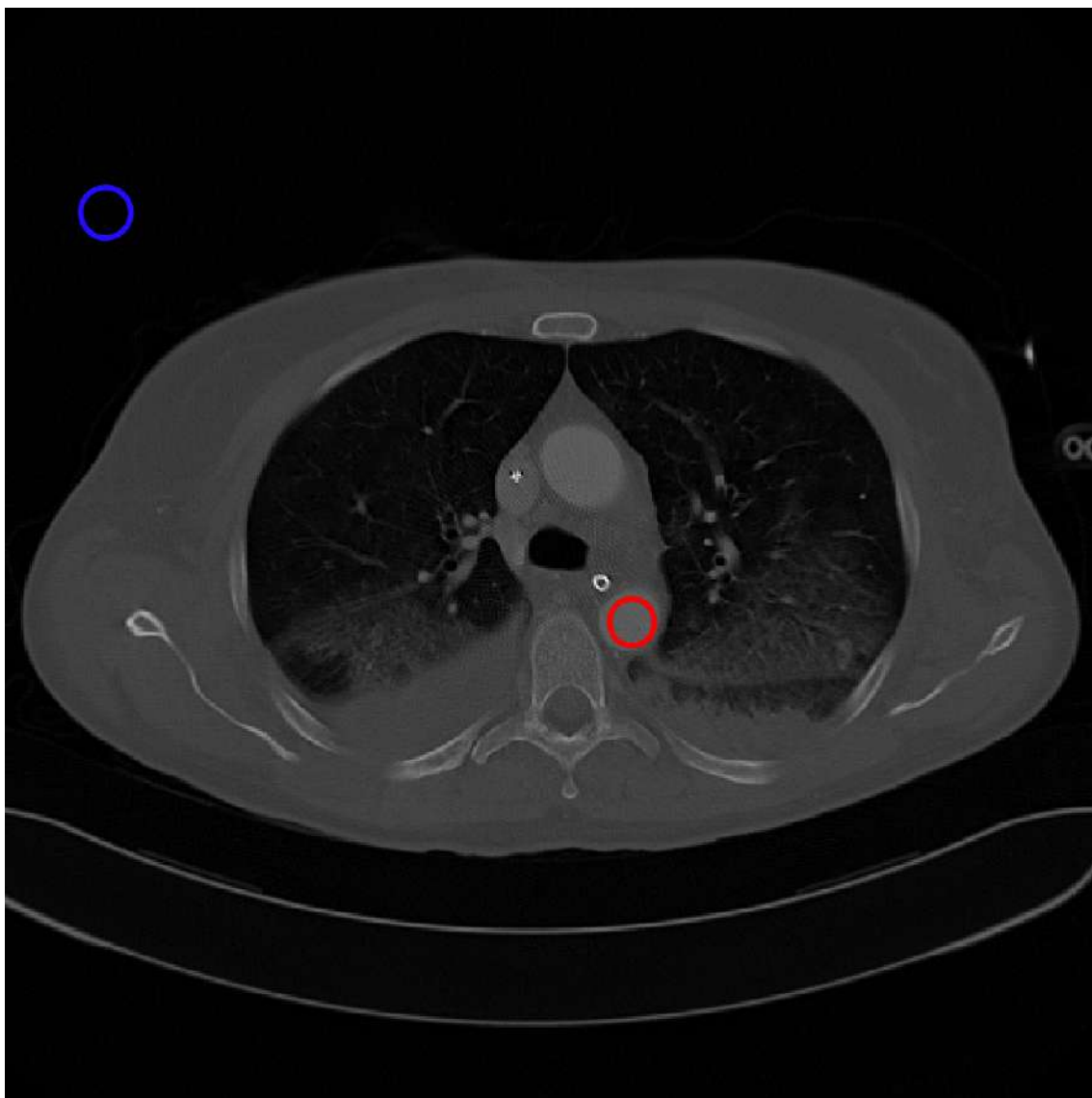


Figura 4.2: Ilustração do posicionamento das ROIs utilizadas no escalonamento dos voxels das imagens de TC. A ROI azul é utilizada para calcular o valor médio dos voxels presentes na região extracorpórea com maior proporção de ar atmosférico. A ROI vermelha é utilizada para calcular o valor médio dos voxels presentes na região da aorta descendente que contém uma mistura de tecido, sangue e água.

com a adição do intercepto. A Figura 4.2 apresenta as ROIs de escalonamento posicionadas na região extracorpórea e sobre a aorta descendente de um indivíduo do presente estudo. Tanto a seleção das ROIs, quanto o escalonamento dos voxels foram realizados no Software QUALI, que será apresentado na seção 4.9.

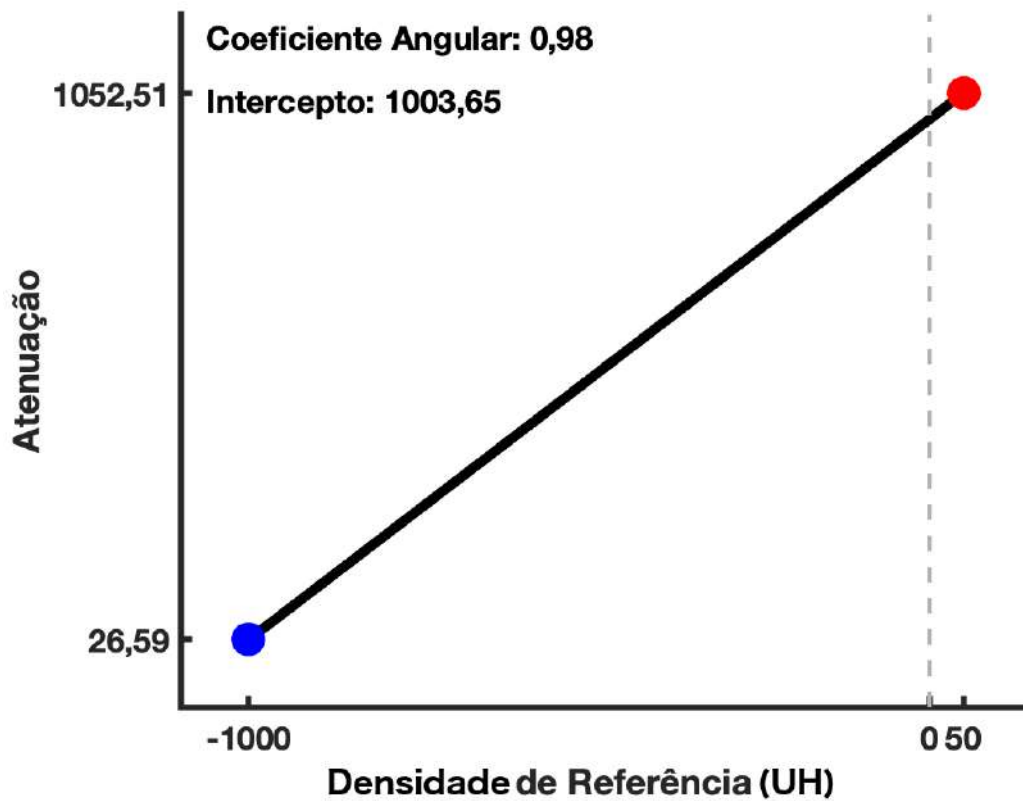


Figura 4.3: Reta de escalonamento dos voxels das imagens de TC. O círculo azul representa o valor médio de atenuação na região extracorpórea e o círculo vermelho representa o valor médio de atenuação de uma região da aorta descendente.

4.7 Divisão do Parênquima Pulmonar

Além da avaliação global do parênquima pulmonar, as imagens foram divididas ao longo do eixo crânio-caudal em três porções com mesmo número de cortes em ambos os pulmões, resultando em cortes do terço inferior, terço médio e terço apical. Para que a soma do número de cortes de cada terço coincidissem com o total, quando a divisão não resultasse em um número inteiro, a quantidade de cortes, começando pelo terço inferior, e se necessário, seguindo para o terço imediatamente superior, era arredondada para o próximo valor inteiro.

4.8 Densitovolumetria

Com o parênquima pulmonar devidamente segmentado, as imagens foram importadas para o QUALI para que o escalonamento, descrito na seção 4.6, e o cálculo do volume e massa do tecido pulmonar fossem realizados. Em seguida, os arquivos com as ROIs também foram importados. Tanto a imagem quanto a máscara foram representadas por matrizes com as mesmas dimensões, a primeira representada pelos valores de UH em números inteiros e a segunda representada por valores binários (0 ou 1), na qual a região que corresponde ao parênquima é igual 1 e as outras regiões são iguais a 0. Os valores médios da ROI extracorpórea e da ROI da aorta são representados por valores com casas decimais, deste modo, ao fazermos o escalonamento dos valores de voxel do parênquima passam também a ser representados por valores reais. Tal transformação pode prejudicar a análise densitovolumétrica, uma vez que a UH é, geralmente, representada por valores inteiros. A técnica utilizada para solucionar esta transformação indesejada será apresentada mais adiante.

Com intuito de remover as regiões da imagem que não pertencem ao parênquima, foi feita a multiplicação elemento a elemento das matrizes que contém a imagem do paciente e a máscara. Para evitar que os valores iguais a zero, que representam as regiões excluídas, interferissem no cálculo dos índices, os locais da imagem associados ao valor 0 da matriz binária foram substituídos por um valor fora da faixa de UH do parênquima pulmonar, no caso 10000.

Tanto o volume quanto a massa foram calculados utilizando toda a extensão de densidade do parênquima. Para cada valor de UH, o algoritmo calcula a quantidade de voxels referentes a esta densidade e, em seguida, aplica as Equações 4.1 e 4.2 para cálculo do volume e massa do tecido pulmonar, respectivamente. O algoritmo calcula volume em litros e massa em gramas de cada valor de densidade presente no parênquima. Ao término desta etapa, o algoritmo utiliza a densidade imediatamente superior e repete os mesmos passos até que o volume e massa de todos os voxels do parênquima sejam calculados. Para densidades inferiores a -1000 UH a massa foi considerada igual a 0 e igual ao volume do voxel em mL multiplicado por 1,04 g/mL para valores de UH superiores a +50. No fim da análise, obtém-se uma curva de volume e outra de massa do tecido pulmonar em função das densidades em UH, como apresentam os painéis A das Figuras 4.4 e 4.5. A Equação 4.2 foi proposta no estudo de SIMON [77].

$$V_{(UH)} = N_{UH} \cdot V_{voxel} \quad (4.1)$$

onde $V_{(UH)}$ é o volume em litros associado a uma densidade em Unidades Hounsfield; N_{UH} é a quantidade de voxels com densidade igual a UH presentes no parênquima e V_{voxel} é o volume em litros de um único voxel.

$$M_{(UH)} = \frac{UH - UH_e}{UH_a - UH_e} \cdot N_{UH} \cdot V_{voxel} \cdot 1,04g.cm^{-3} \quad (4.2)$$

onde $M_{(UH)}$ é a massa em gramas do tecido pulmonar associada a uma densidade em Unidades Hounsfield; UH é o respectivo valor de densidade em Unidades Hounsfield; UH_e é o valor médio da ROI de calibração extracorpórea em UH; UH_a é o valor médio da ROI de calibração da aorta em UH; N_{UH} é a quantidade de voxels com densidade UH presentes no parênquima e V_{voxel} é o volume de um único voxel.

$$V_{voxel} = C_x \cdot C_y \cdot \left(\frac{E}{S} \right) \quad (4.3)$$

onde V_{voxel} é o volume em litros de um único voxel; C_x é o comprimento do voxel no eixo x; C_y é o comprimento do voxel no eixo y; E é a espessura de corte da imagem de TC e S é o espaçamento entre os cortes.

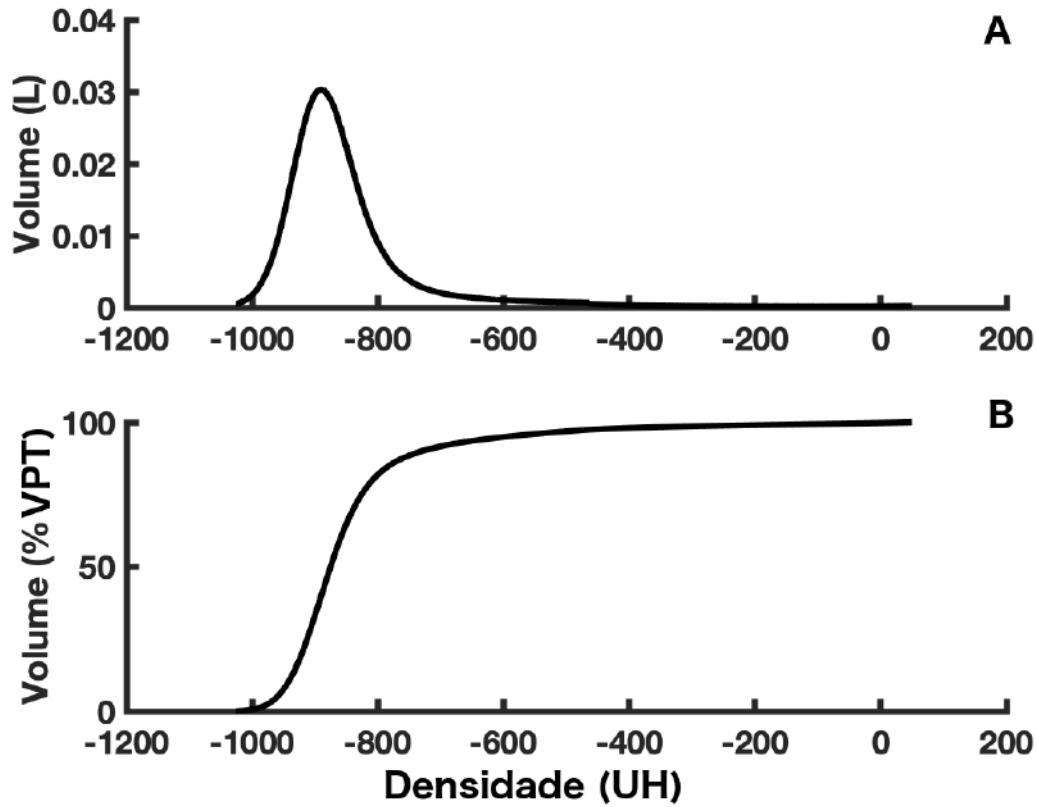


Figura 4.4: O painel A apresenta a distribuição do volume pulmonar em função da densidade dos voxels. O painel B apresenta a soma cumulativa percentual dos valores de volume apresentados no painel A em relação a CPT. Ambas as curvas foram calculadas a partir da imagem de um sujeito do presente estudo

Pelo fato das curvas de volume e massa do tecido pulmonar terem sido calculadas a partir de valores de densidades reais, ou seja, com casas decimais, foi feita

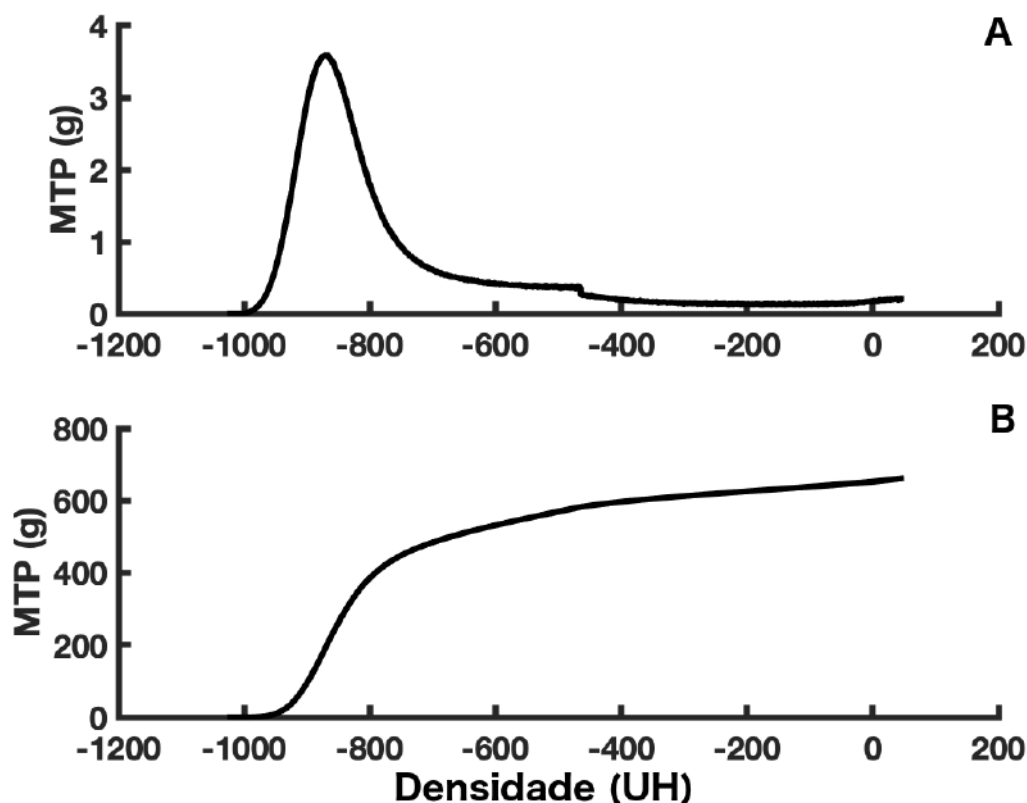


Figura 4.5: O painel A apresenta a distribuição da massa do tecido pulmonar em função da densidade dos voxels. O painel B apresenta a soma cumulativa dos valores de massa em gramas apresentados no painel A. Ambas as curvas foram calculadas a partir da imagem de um sujeito do presente estudo.

a interpolação cúbica seguida da reamostragem em valores inteiros respeitando o intervalo original de densidade do parênquima. Após este processo, obtiveram-se os valores de volume e massa pulmonar para cada valor inteiro de UH. O método escolhido para interpolação foi o *Piecewise Cubic Hermite Interpolating Polynomial*, disponível na função `pchip` do ambiente de programação Matlab (versão 2017b, The MathWorks, Natick, USA).

De posse dos arranjos que contêm o volume e massa do tecido pulmonar em função dos valores de UH, foram calculadas as curvas com as somas cumulativas percentual do volume em relação a CPT e a soma cumulativa absoluta da curva de massa do tecido pulmonar. Os painéis B das Figuras 4.4 e 4.5 ilustram as curvas com valores acumulados tanto do volume quanto da massa e a Figura 4.6 apresenta o volume pulmonar em função da massa do tecido pulmonar cumulativo de um paciente do presente estudo. Por fim, para cada paciente foi exportado um arquivo de extensão `.mat` com os resultados dos cálculos supracitados para que subsequentes análises fossem realizadas. As análises descritas foram realizadas tanto nas imagens adquiridas durante a inspiração quanto as imagens adquiridas durante e expiração.

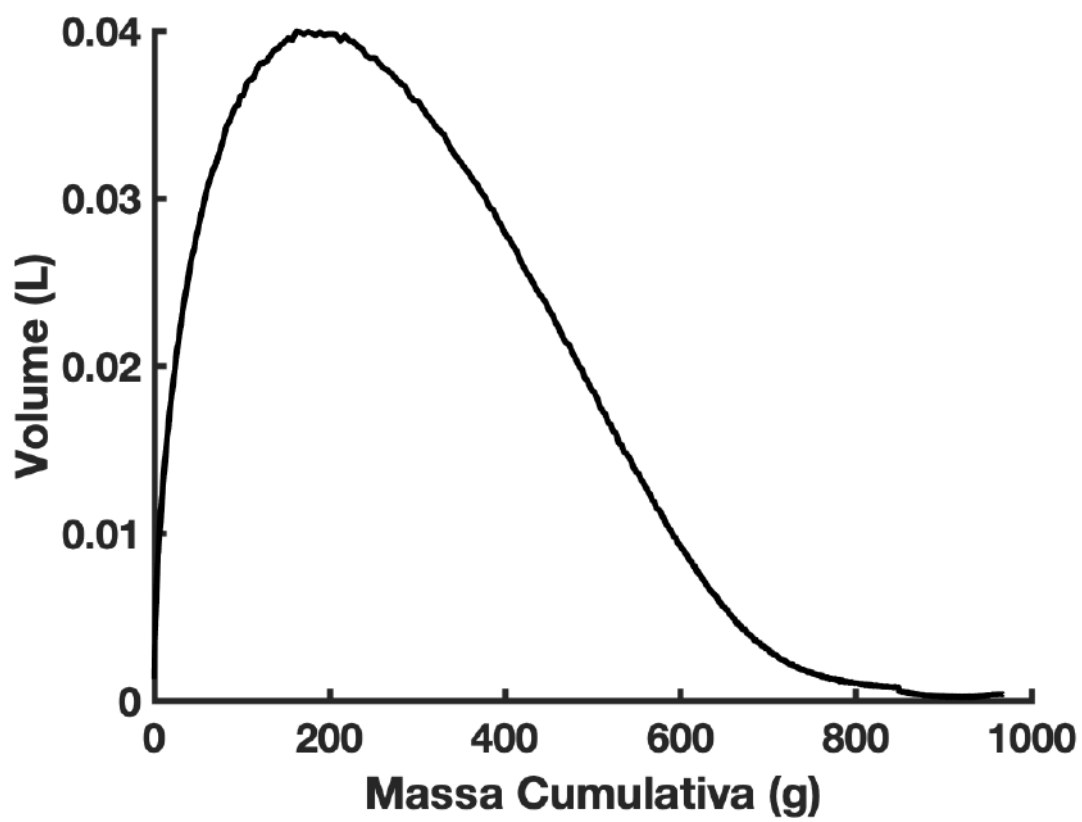


Figura 4.6: Distribuição do volume pulmonar em função da massa do tecido pulmonar cumulativa de um paciente do presente estudo.

4.8.1 Cálculo do índice de enfisema baseado na massa do tecido pulmonar

Os arquivos com os vetores de volume e massa do tecido pulmonar foram importados na linguagem Python e analisados com auxílio das bibliotecas numpy (versão 1.15.4) e scipy (versão 1.1.0). Os códigos fonte utilizados para cálculo dos índices do presente estudo estão disponíveis no Apêndice A.

O primeiro passo da análise foi criar uma curva do volume cumulativo percentual em função da massa do tecido pulmonar cumulativa em valores absolutos como mostra a Figura 4.7. Em seguida, a massa em gramas associada a 3%, 15%, 50% do volume pulmonar total foi computada. Tais valores foram denominados M_3 , M_{15} e M_{50} , respectivamente. Vale ressaltar que tais valores representam a massa do tecido pulmonar em regiões de baixa densidade. De forma similar, as massas associadas ao complemento de 50%, 85% e 97% do volume pulmonar total também foram calculadas. Tais valores foram denominados M_{50c} , M_{85c} e M_{97c} . Neste caso, os valores do complemento da massa representam regiões de alta densidade. A Figura 4.7 ilustra como o cálculo dos índices M_{15} e M_{85c} é realizado.

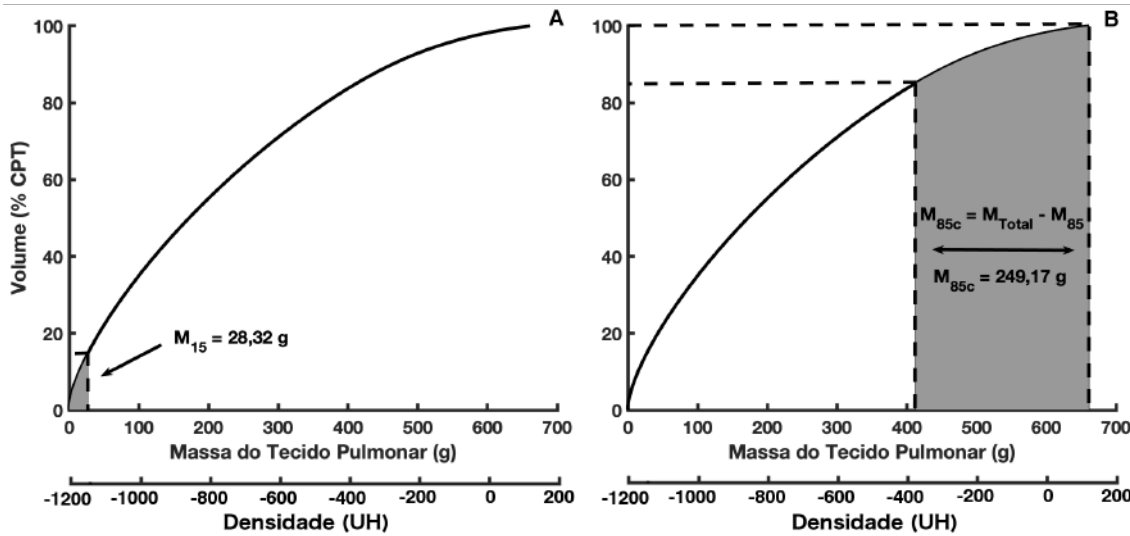


Figura 4.7: Ilustração do cálculo dos índices M_{15} (painel A) e M_{85c} (painel B).

4.8.2 Cálculo dos índices AR_{950} e $Perc_{15}$

Além da análise baseada no volume e massa do tecido pulmonar (M_X), o cálculo dos índices AR_{950} e $Perc_{15}$ também foi realizado. Para tal, foi utilizada a curva da quantidade cumulativa de voxels em função da densidade em UH. De posse desta curva, para cada indivíduo do presente estudo calculou-se o percentual do total de voxels dos pulmões abaixo do limiar de -950 UH, formando assim os resultados do

AR₉₅₀ e calculou-se a densidade em UH associada ao limiar de 15% do volume pulmonar total, resultando no índice Perc₁₅.

4.8.3 Ajuste exponencial da curva Volume versus Massa

Extração dos Coeficientes

Adicionalmente à extração dos índices M₃, M₁₅, M₅₀, M_{50c}, M_{85c} e M_{97c}, a curva de cada paciente formada pelo volume cumulativo percentual em função da MTP cumulativa em valores absolutos foi parametrizada por uma função exponencial de primeira ordem, também conhecida como função monoexponencial (Figura 4.8). O ajuste não linear foi realizado a partir do método de mínimos quadrados utilizando-se a função `curve_fit` disponível no módulo de otimização da biblioteca `scipy` (v 1.1.0), que utiliza o algoritmo LM para encontrar o mínimo global da função custo. Esta função retorna um vetor de coeficientes estimados a partir do ajuste não linear da resposta de volume cumulativo percentual em função da massa cumulativa do tecido pulmonar utilizando o modelo monoexponencial apresentado a seguir:

$$V_{(m)} = V_f - V_{\Delta} \cdot e^{-\frac{\tau_m}{m}} \quad (4.4)$$

onde $V_{(m)}$ é o volume cumulativo percentual estimado em função da massa do tecido pulmonar cumulativa; V_f é o valor estimado do volume percentual total; V_{Δ} é a amplitude ($V_f - V_0$) da curva estimada e τ_m é a constante de massa.

Dos índices estimados por meio do ajuste não linear da equação monoexponencial, a constante de massa τ_m e a subtração dos coeficientes $V_f - V_{\Delta}$ (V_0) foram utilizados para comparação dos grupos Controle, DA1AT e Sem-DA1AT.

Correção da Curva de Volume versus Massa da Expiração

Os coeficientes da função monoexponencial ajustados nas curvas de volume e massa oriundos da imagem registrada durante a inspiração foram aplicados na curva de MTP cumulativa do respectivo paciente, extraída da imagem coletada durante a expiração. Desta forma, uma nova curva de volume percentual cumulativo estimado foi criada a partir da combinação entre os parâmetros do ajuste extraídos da imagem da inspiração e os valores massa do tecido pulmonar cumulativo do mesmo paciente, extraídos da imagem registrada durante a expiração. A partir destas curvas ajustadas, os valores M₃, M₁₅, M₅₀, M_{50c}, M_{85c} e M_{97c} foram extraídos para avaliação do efeito do ajuste sobre a variação destes índices em função da diferença no volume pulmonar total encontrada nas coletas subsequentes das imagens. O erro entre as curvas calculadas a partir das imagens registradas na inspiração e expiração e o

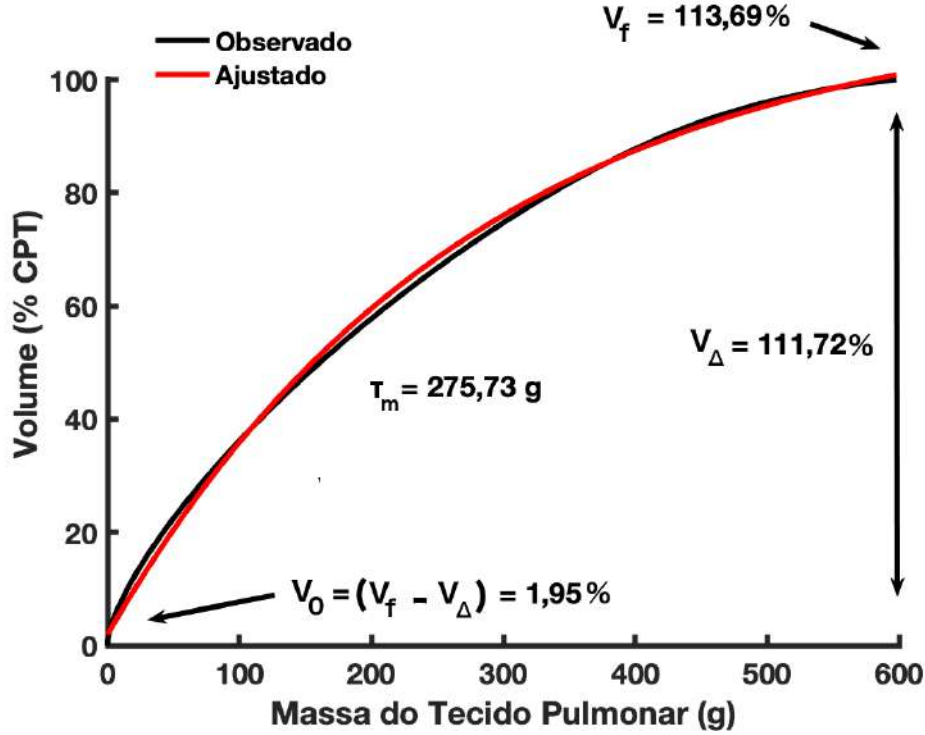


Figura 4.8: Ilustração do ajuste monoexponencial sobre a curva de volume percentual em função da massa de tecido pulmonar. A curva preta representa os valores observados e a curva vermelha representa o ajuste.

erro entre a curva da inspiração e a curva corrigida pelos parâmetros da equação monoexponencial foram calculados utilizando a média quadrática (MQ - Equação 4.5) da diferença entre as curvas.

$$MQ = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x_i^2} \quad (4.5)$$

onde x_i^2 são os desvios entre as curvas.

4.9 Desenvolvimento do Software de análise de Densitovolumetria

Em paralelo à elaboração do presente estudo, um programa de computador dedicado à visualização de imagens de TC de tórax e cálculo dos principais índices densitovolumétricos foi desenvolvido. Tal programa, nomeado QUALI (*Quantitative analysis of lung images*), foi desenvolvido na linguagem de programação Matlab (versão R2017b) com auxílio dos pacotes de processamentos de imagens e seu código fonte está disponível sob licença MIT no endereço: <https://github.com/rhenanbartels/quali-matlab>. A licença MIT permite que o programa seja uti-

lizado para fins comerciais e privados e que possa ser modificado e distribuído por terceiros sem custos financeiros. Esta licença também diz que o programa está livre de qualquer responsabilidade e garantia de uso.

O programa QUALI conta com uma interface gráfica que reúne botões, menus e outros elementos gráficos que facilitam a interação do usuário com as funcionalidades oferecidas. O programa permite o carregamento de imagens de TC exportadas nos formatos DICOM e NRRD. Também é possível importar as máscaras do parênquima pulmonar nos formatos HDR e NRRD.

Dentre os índices presentes na literatura, o QUALI oferece o cálculo dos índices $Perc_X$, AR_X , os volumes e quantidade de MTP presentes nas regiões hiperinsufladas, normalmente aeradas, pobremente aeradas e não aeradas e os índices desenvolvidos no presente estudo: M_X , M_{Xc} e os parâmetros derivados do ajuste monoexponencial da curva volume percentual cumulativo por massa do tecido pulmonar cumulativa V_f , V_Δ , τ_m e V_0 ($V_f - V_\Delta$). Além dos índices, o programa desenvolvido no presente estudo também permite a visualização e manipulação das curvas geradas pelos histogramas de volume e massa do tecido pulmonar em função da densidade em UH e do volume percentual cumulativo em função da massa cumulativa em gramas. Os resultados podem ser exportados para tabelas com separação dos valores por vírgula (.csv) para análises posteriores.

4.10 Análise Estatística

Inicialmente foi realizado o teste de LILLIEFORS [78] para a avaliação da normalidade da distribuição dos dados. Como os índices não apresentaram distribuição Gaussiana, os resultados do presente estudo serão apresentados como mediana e intervalo interquartil (terceiro quartil subtraído do primeiro quartil) e foram aplicados testes estatísticos não paramétricos. Os valores em gramas da fração de massa do tecido pulmonar M_3 , M_{15} , M_{50} , M_{50c} , M_{85c} e M_{97c} , bem como os coeficientes τ_m e V_0 foram comparados entre os grupos DA1AT, Sem-DA1AT e Controle por meio do teste de múltiplas comparações de Mann-Whitney e correção do valor p pelo método de Benjamini Hochberg, também conhecido como *false discovery rate*[79]. As correlações entre o M_{15} e os índices VEF_1 , $DLCO$, ambos em valores percentuais, $DLCO/CPT$ em valores absolutos e $DLCO/VA$ também em valores percentuais, foram realizadas pelo método de Spearman. As correlações entre o índice M_{15} e os índices AR_{950} e $Perc_{15}$ também foram realizadas por meio do teste de correlação de Spearman. A comparação entre os valores calculados nas imagens da inspiração e os calculados na expiração e a comparação dos índices extraídos da curva ajustada na inspiração com a curva da expiração corrigida pela equação monoexponencial foi feita a partir do teste T para amostras pareadas.

Além dos testes de inferência, foi feita a estatística descritiva dos pacientes dos grupos Sem-DA1AT e DA1AT em relação à distribuição das curvas de volume pulmonar versus MTP dos indivíduos do grupo Controle. Para tal, utilizou-se o limite superior desta curva, ou seja, a região com os valores mínimos de MTP para cada percentual de volume pulmonar. Em seguida, foram calculadas métricas descritivas (mediana, intervalo interquartil, média e desvio-padrão) dos índices derivados dos TFP dos pacientes cujas curvas estavam dentro ou fora do respectivo intervalo estipulado nos percentuais 3, 15, 50, 85 e 97% do VPT. De posse dos valores de TFP e da proporção de pacientes que ficaram dentro ou fora do intervalo de confiança de cada grupo dos pacientes, foi calculado o risco relativo de um paciente pertencer ao grupo DA1AT e estar mais afastado das métricas dos indivíduos do grupo Controle.

As análises estatísticas foram realizadas com auxílio das linguagens Python (versão 3.7.1) e R (versão 3.2.2) e, para todos os testes, o nível de significância adotado foi de 5%. Os códigos utilizados para realização dos testes estatísticos estão disponíveis nos Apêndices B e C.

Capítulo 5

Resultados

5.1 Amostra

Inicialmente, 43 pacientes foram incluídos no estudo, entretanto seis destes foram excluídos por apresentarem sequela de outras doenças pulmonares crônicas, como Tuberculose e Silicose. Por fim, o banco de imagens permaneceu com 37 pacientes, 16 pertencentes ao grupo DA1AT, 21 pertencentes ao grupo sem-DA1AT e 27 do grupo Controle, totalizando 64 sujeitos no presente estudo. As características desses indivíduos estão apresentadas na Tabela 5.1.

A Tabela 5.1 mostra que os grupos são pareados em relação aos dados antropométricos de altura, peso e IMC. Entretanto, o grupo Controle apresenta idade significativamente inferior comparado aos grupos DA1AT e Sem-DA1AT. Além disso, os pacientes do grupo DA1AT apresentaram valores inferiores de consumo anual de tabaco e menor dosagem enzimática em relação ao grupo Sem-DA1AT. Estas informações não foram coletadas nos indivíduos do grupo Controle.

Apesar de não terem sido utilizados testes estatísticos para comparação dos grupos considerando o índice GOLD, a proporção de pacientes do grupo DA1AT nos estágios 3 e 4 da desta escala é superior em comparação ao grupo de pacientes Sem-DA1AT. O tempo em anos para o diagnóstico da doença também foi superior no grupo DA1AT.

Levando em consideração os resultados dos TFP, ambos os grupos com enfisema apresentaram valores significativamente reduzidos quando comparados ao grupo Controle. Todavia, não houve diferenças entre os grupos de doentes.

Adicionalmente, dos resultados extraídos das imagens de TC apresentados na Tabela 5.1, os grupos DA1AT e Sem-DA1AT apresentaram volume pulmonar total semelhantes, mas inferiores ao grupo Controle. Por sua vez, a massa pulmonar total (MPT) foi semelhante entre os três grupos.

Tabela 5.1: Características dos grupos Controle, Sem-DA1AT e DA1AT

	DA1AT (N=16)	Sem-DA1AT (N=21)	Controle (N=27)
Idade (anos)	53,00 (10,25)*	60,00 (11,00)*	34,00 (23,00)
Masculino:Feminino	7:9	7:14	11:16
Altura (cm)	165,50 (14,75)	163,00 (10,00)	167,50 (9,00)
Peso (kg)	67,20 (23,50)	68,00 (23,50)	73,00 (22,50)
IMC (kg/m ²)	25,96 (10,40)	25,10 (5,73)	27,00 (9,35)
Maços de Cigarro por ano	13,50 (25,70) [†]	50,00 (49,00)	-
Dosagem Enzimática (mg/dL)	1,07 (0,69) [†]	3,07 (0,96)	-
GOLD	1(1 – 6,25%)	1(0 – 0,00%)	-
	2(4 – 25,00%)	2(12 – 57,14%)	
	3(7 – 43,75%)	3(6 – 28,57%)	
	4(4 – 25,00%)	4(3 – 14,28%)	
Tempo até diagnóstico (anos)	6,50 (10,00) [†]	4,00 (5,00)	-
DLCO (mL/min/mmHg)	12,86 (7,14)*	17,48 (8,57)*	23,10 (8,50)
DLCO (%)	63,00 (36,75)*	71,00 (30,00)*	105,00 (17,00)
DLCO/CPT (mL/min/mmHg/L)	2,13 (1,42)*	2,91 (1,45)*	4,85 (0,57)
DLCO/VA (mL/min/mmHg/L)	3,19 (1,08)*	3,71 (1,55)*	4,92 (0,65)
DLCO/VA (%)	76,00 (29,00)*	85,00 (33,00)*	110,00 (24,50)
VEF ₁ (L)	1,05 (0,61)*	1,46 (0,70)*	3,40 (1,20)
VEF ₁ (%)	41,00 (21,50)*	60,00 (23,00)*	103,00 (11,00)
VEF ₁ / CVF	42,70 (26,95)*	52,72 (15,53)*	88,30 (13,70)
Volume Pulmonar Total (L)	6,05 (1,85)*	5,06 (1,77)	4,46 (1,60)
Massa Pulmonar Total (g)	718,65 (216,39)	785,78 (242,68)	757,11 (179,92)

*Diferença significativa em relação ao grupo Controle ($p < 0,05$);[†]Diferença significativa em relação ao grupo Sem-DA1AT ($p < 0,05$);

5.2 Curvas de Massa e Volume pulmonares

Na Figura 5.1 é possível visualizar as curvas medianas envoltas do intervalo inter-quartil das curvas massa do tecido pulmonar (painéis A, B e C), do volume do parênquima (painéis D,E e F) em função da densidade e da curva de volume cumulativo percentual em função da massa pulmonar cumulativa (painéis G, H e I) dos grupos DA1AT, Sem-DA1AT e Controle. É possível notar uma maior concentração de massa no grupo Controle em relação aos grupos DA1AT e Sem-DA1AT nas regiões de baixa atenuação, ao passo que, quando consideramos as regiões de

alta densidade, é possível observar uma maior quantidade de massa do tecido pulmonar no grupo dos doentes em comparação ao grupo Controle. Esta diferença parece ser gradativa, os indivíduos do grupo Controle possuem mais massa que os pacientes do grupo Sem-DA1AT na região de baixa densidade, que por sua vez possuem mais massa do tecido pulmonar em comparação ao grupo DA1AT na mesma região. Quando o foco está nas regiões de alta densidade, o quadro se inverte, os pacientes do grupo DA1AT possui mais massa nesta região em comparação aos pacientes do grupo Sem-DA1AT, que por sua vez possuem maior concentração de massa de alta densidade que o grupo Controle.

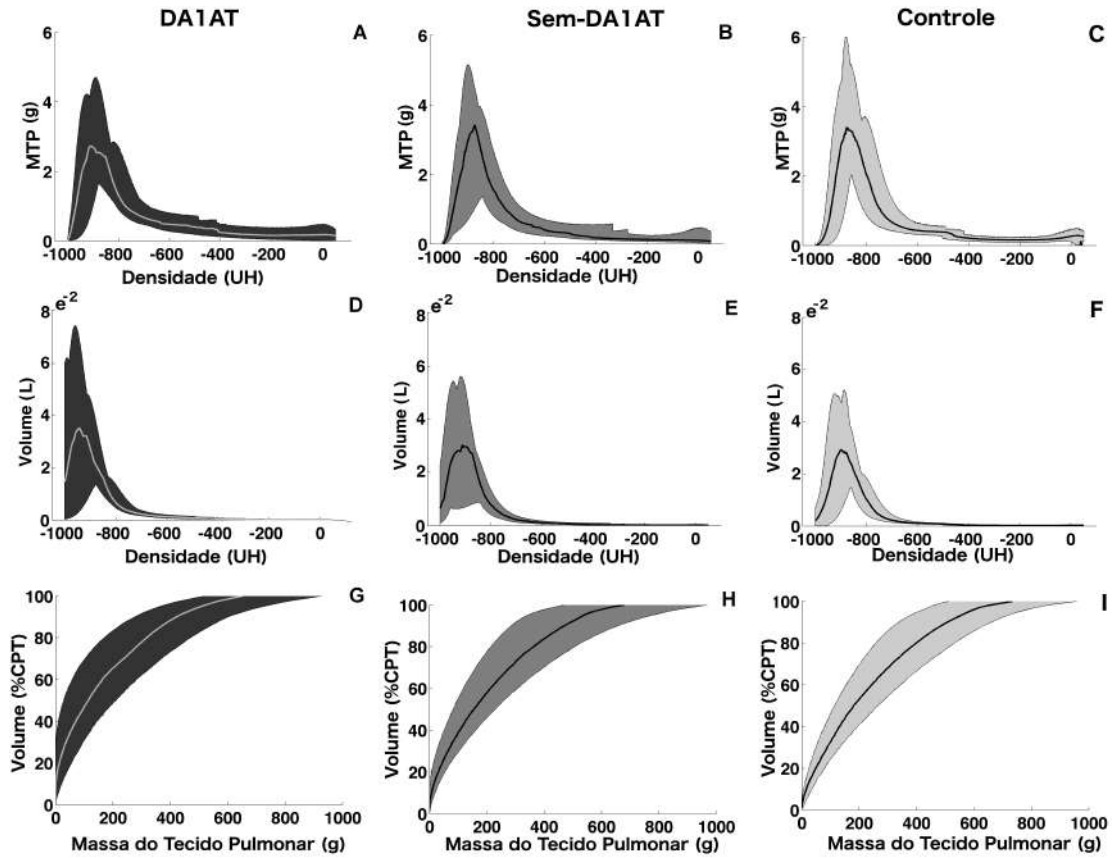


Figura 5.1: Curvas do volume e massa em função da densidade e a soma cumulativa percentual do volume em função da massa do tecido pulmonar dos pacientes do grupo DA1AT (painéis A, D e G), dos pacientes do grupo Sem-DA1AT (painéis B, E e H) e dos indivíduos do grupo Controle (painéis C, F e I). A linha contínua no centro das curvas representa a mediana e a área hachurada representa o intervalo interquartil.

Ainda na Figura 5.1, quando olhamos para as curvas de volume pulmonar em função da densidade é possível observar um comportamento oposto ao observado com a massa do tecido pulmonar: os pacientes do grupo DA1AT possuem mais volume em regiões de baixa atenuação do que os pacientes do grupo Sem-DA1AT, ao passo que os pacientes do segundo grupo possuem maior volume na mesma região que o

grupo Controle. Quando a região de alta densidade é considerada, não é possível visualizar diferença entre os grupos.

Por fim, ao observarmos as curvas de volume cumulativo percentual em função da massa de tecido pulmonar cumulativo apresentadas nos painéis G, H e I da Figura 5.1, é possível notar que a curva dos pacientes do grupo DA1AT possui um crescimento inicial abrupto. Em outras palavras, na curva mediana deste grupo, ocorre crescimento dos valores de volume percentual cumulativo que não é inicialmente acompanhando pelo crescimento da massa pulmonar cumulativa. Este padrão também pode ser observado, em menor intensidade na curva mediana do grupo Sem-DA1AT. Por sua vez, no grupo Controle, a curva mediana apresenta crescimento suave em comparação as curvas do grupo DA1AT e Sem-DA1AT. Na curva mediana destes pacientes, o crescimento do volume cumulativo percentual é acompanhado pelo crescimento da massa cumulativa do tecido pulmonar.

5.3 Comparação da fração de massa do tecido pulmonar

5.3.1 Regiões de baixa densidade

As Figuras 5.2, 5.3 e 5.4 apresentam a comparação entre os grupos DA1AT, Sem-DA1AT e Controle considerando as frações de massa referentes a 3, 15 e 50% do volume pulmonar total presentes nas regiões de baixa atenuação do espectro de densidade, respectivamente.

O grupo Controle apresentou valores de M_3 significativamente maiores em comparação a ambos os grupos de doentes levando em conta tanto o pulmão completo (Controle vs DA1AT: $p < 0,001$; Controle vs Sem-DA1AT: $p = 0,001$), quanto os terços basal (Controle vs DA1AT: $p < 0,001$; Controle vs Sem-DA1AT: $p = 0,015$), médio (Controle vs DA1AT: $p < 0,001$; Controle vs Sem-DA1AT: $p = 0,003$) e apical (Controle vs DA1AT: $p < 0,001$; Controle vs Sem-DA1AT: $p = 0,004$). Quando a comparação é feita entre os pacientes dos grupos DA1AT e Sem-DA1AT, o grupo DA1AT apresentou menor massa calculada no pulmão completo ($p = 0,015$) e em todos os terços (terço basal – Sem-DA1AT vs DA1AT: $p = 0,004$ / terceiro médio – Sem-DA1AT vs DA1AT: $p = 0,009$), com exceção do terço apical. Dentre os 16 pacientes que constituem o grupo DA1AT, 14 (87,5%) apresentaram M_3 menor que 0,5 g, sendo 12 (75%) desses valores iguais a zero. No grupo Sem-DA1AT, 12 (57,1%) entre os 21 pacientes apresentaram M_3 menor que 0,5 g sendo 7 (33,3%) destes iguais a zero. Nenhum dos indivíduos do grupo Controle apresentou M_3 inferior a 0,5 g. O menor valor M_3 encontrado neste grupo para este índice foi 0,52 g.

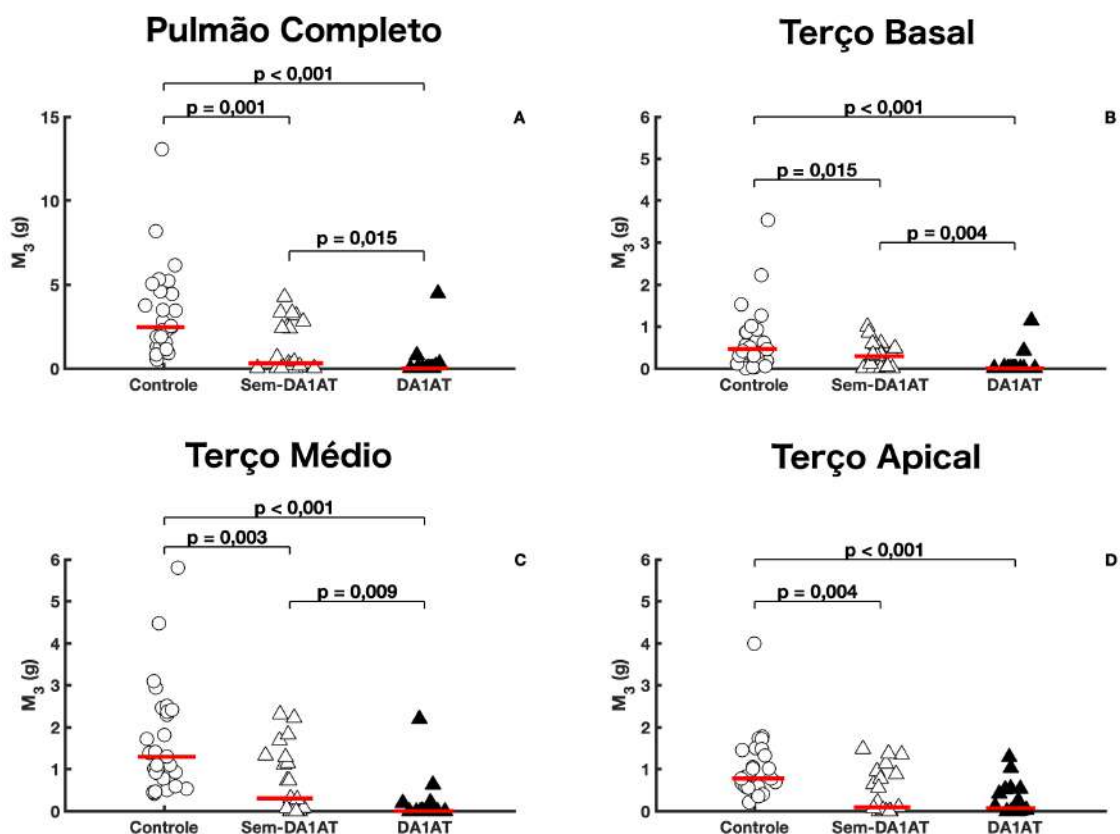


Figura 5.2: Comparação do índice M_3 entre os indivíduos dos grupos DA1AT, Sem-DA1AT e Controle considerando o pulmão completo (painel A), o terço basal (painel B), o terço médio (painel C) e o terço apical. As linhas vermelhas representam a mediana de cada grupo.

O resultado da comparação utilizando o índice M_{15} foi similar ao resultado encontrado com M_3 . O grupo Controle apresentou maior M_{15} em comparação aos grupos DA1AT e Sem-DA1AT em todos os terços (terço basal – Controle vs DA1AT: $p < 0,001$; Controle vs Sem-DA1AT: $p = 0,006$ / terço médio – Controle vs DA1AT: $p < 0,001$; Controle vs Sem-DA1AT: $p < 0,001$), exceto no terço basal, no qual o grupo Controle foi diferente apenas do grupo DA1AT ($p < 0,001$), e também no pulmão completo (Controle vs DA1AT: $p < 0,001$; Controle vs Sem-DA1AT: $p = 0,006$). O grupo Sem-DA1AT apresentou maiores valores de M_{15} calculados no pulmão completo ($p = 0,007$) e nos terços basal ($p < 0,001$) e médio ($p = 0,009$) em relação ao grupo DA1AT. Não houve diferença significativa do índice M_{15} no terço apical entre os grupos DA1AT e Sem-DA1AT. Apesar do resultado da comparação utilizando o M_3 e o M_{15} ter sido semelhante, a proporção de indivíduos que apresentaram valores de M_{15} menores que 0,5 g foi menor. Nenhum dos integrantes do grupo Controle e do grupo Sem-DA1AT apresentou M_{15} menor que 0,5 g. No grupo DA1AT, 2 (12,5%) dos 16 pacientes apresentaram M_{15} inferior a 0,5 g sendo que 1 (6,25%) apresentou M_{15} igual a zero.

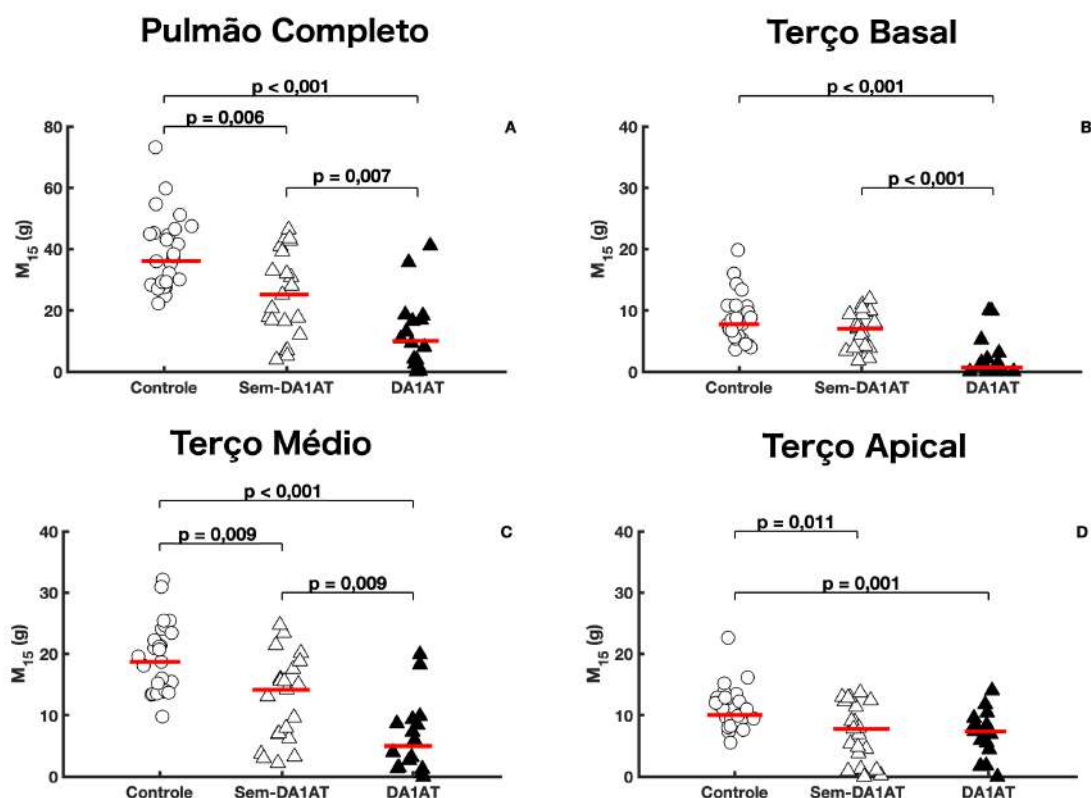


Figura 5.3: Comparação do índice M_{15} entre os indivíduos dos grupos DA1AT, Sem-DA1AT e Controle considerando o pulmão completo (painel A), o terço basal (painel B), o terço médio (painel C) e o terço apical. As linhas vermelhas representam a mediana de cada grupo.

A Figura 5.5 apresenta uma representação visual dos voxels utilizados para o cálculo do índice M_{15} em um indivíduo do grupo Controle, de um paciente do grupo Sem-DA1AT e de um paciente do grupo DA1AT. É possível notar nesta imagem que, nos pacientes dos grupos Sem-DA1AT e DA1AT, uma maior quantidade de voxels é necessária para calcular a massa associada à 15% do volume pulmonar total em relação ao indivíduo representante do grupo Controle. Similarmente, na imagem do paciente representante do grupo DA1AT, é possível observar que ainda mais voxels são necessários para calcular o M_{15} em comparação ao paciente do grupo Sem-DA1AT.

Levando em conta o índice M_{50} , não houve diferenças significativas entre os grupos Controle Sem-DA1AT em nenhuma das porções dos pulmões consideradas no presente estudo. O grupo DA1AT apresentou M_{50} reduzido em comparação os grupos Controle e Sem-DA1AT tanto no parênquima de forma global (Controle vs DA1AT: $p < 0,001$; Sem-DA1AT vs DA1AT: $p = 0,037$), quanto nos terços basal (Controle vs DA1AT: $p < 0,001$; Sem-DA1AT vs DA1AT: $p < 0,001$) e médio (Controle vs DA1AT: $p < 0,001$; Sem-DA1AT vs DA1AT: $p = 0,041$). Entretanto, não houve diferenças entre os grupos neste índice no terço apical.

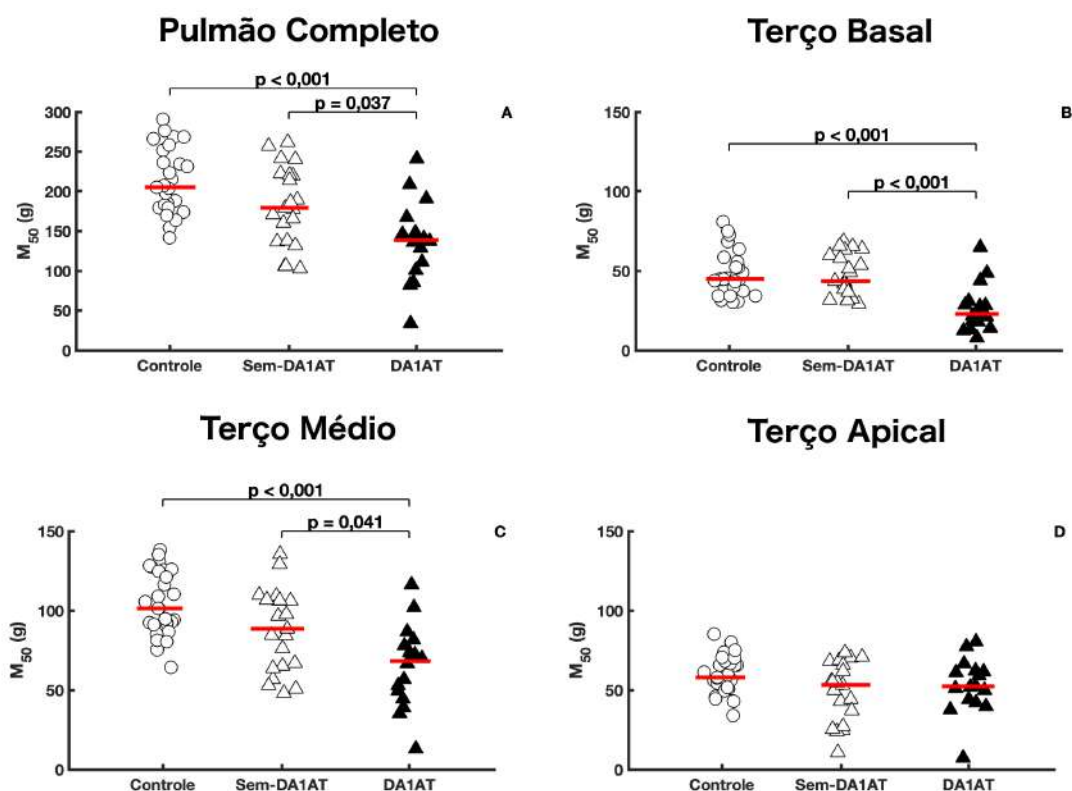


Figura 5.4: Comparação do índice M_{50} entre os indivíduos dos grupos DA1AT, Sem-DA1AT e Controle considerando o pulmão completo (painel A), o terço basal (painel B), o terço médio (painel C) e o terço apical. As linhas vermelhas representam a mediana de cada grupo.

5.3.2 Regiões de alta densidade

As Figuras 5.6, 5.7 e 5.8 apresentam os resultados da comparação entre os grupos utilizando as frações de massa do tecido pulmonar em regiões de alta densidade: M_{50c} , M_{85c} e M_{97c} , respectivamente. Não houve diferenças entre os grupos DA1AT, Sem-DA1AT e Controle tanto no pulmão completo, quanto nos terços basal, médio e apical, quando comparados pelo índice M_{50c} .

A comparação utilizando os valores de M_{85c} é apresentada na Figura 5.7 Este índice se mostrou aumentado no grupo DA1AT em comparação ao grupo Controle no pulmão completo ($p=0,019$) e também nos terços basal ($p=0,013$) e apical ($p=0,018$). No terço basal, os valores de M_{85c} também foram maiores no grupo Sem-DA1AT em comparação ao grupo Controle ($p=0,005$).

Considerando os resultados do índice M_{97c} , apresentados na Figura 5.8, o grupo DA1AT apresentou valores significativamente maiores que o grupo Controle no pulmão completo ($p = 0,019$), no terço basal ($p<0,001$) e no terço apical ($p=0,014$). O índice M_{97c} também se mostrou aumentado no grupo DA1AT em relação ao grupo Sem-

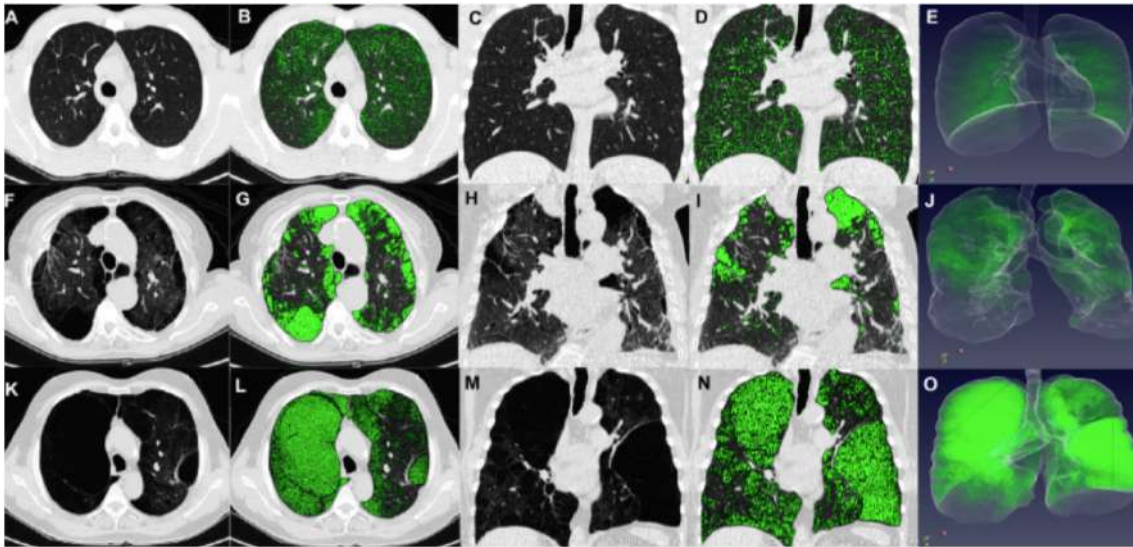


Figura 5.5: Representação visual dos voxels contabilizados no cálculo do índice M_{15} . Os painéis A, F e K apresentam os cortes axiais de um indivíduo do grupo Controle, do grupo Sem-DA1AT e de um paciente do grupo DA1AT, respectivamente. Os painéis B, G e L apresentam os mesmos cortes axiais com destaque em verde os voxels utilizados no cálculo do índice M_{15} . As mesmas informações são apresentadas nos painéis C, D, H, I, M e N na perspectiva coronal. Os painéis E, J e O apresentam a representação tri-dimensional dos pulmões dos mesmos indivíduos com os voxels utilizados para o cálculo do M_{15} destacados em verde.

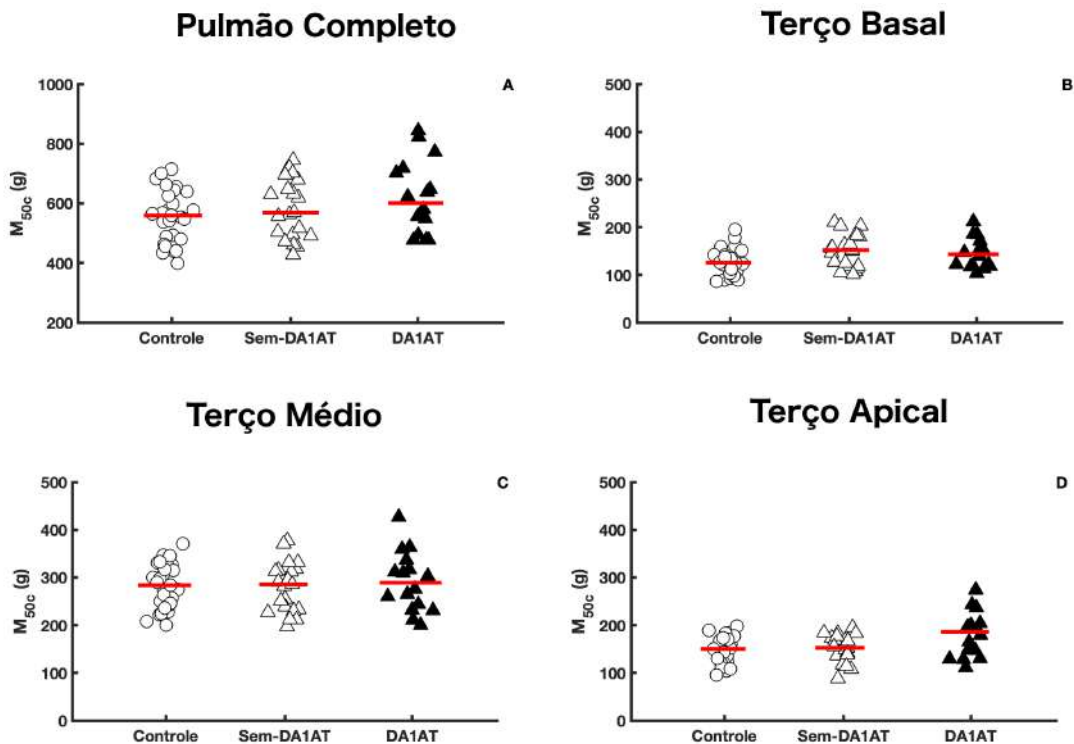


Figura 5.6: Comparação do índice M_{50c} entre os indivíduos dos grupos DA1AT, Sem-DA1AT e Controle considerando o pulmão completo (painel A), o terço basal (painel B), o terço médio (painel C) e o terço apical. As linhas vermelhas representam a mediana de cada grupo.

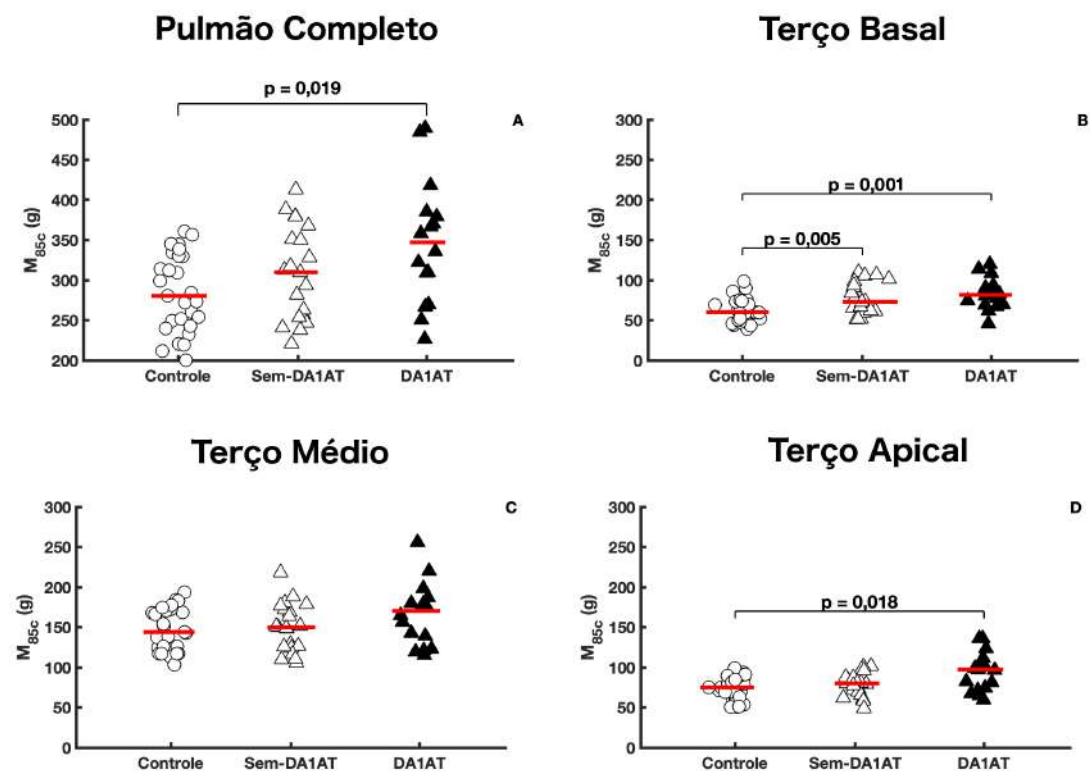


Figura 5.7: Comparação do índice M_{85c} entre os indivíduos dos grupos DA1AT, Sem-DA1AT e Controle considerando o pulmão completo (painel A), o terço basal (painel B), o terço médio (painel C) e o terço apical. As linhas vermelhas representam a mediana de cada grupo.

DA1AT no terço apical ($p=0,020$). Por sua vez, os valores de M_{97c} foram maiores no grupo Sem-DA1AT em comparação ao grupo Controle levando em consideração o terço basal ($p=0,006$).

5.4 Correlações entre o índice M_{15} e os índices $Perc_{15}$ e AR_{950}

As correlações entre o índice desenvolvido no presente estudo M_{15} e os índices clássicos $Perc_{15}$ e AR_{950} são apresentadas na Figura 5.10 painéis A e B, respectivamente. Em ambos os casos, os resultados do teste de correlação de Spearman mostraram que há correlação forte (0,93) e direta quando o $Perc_{15}$ foi associado ao M_{15} e correlação forte (-0,93), porém inversa, quando o índice AR_{950} foi considerado. Ambos os resultados apresentaram valor p menor que 0,001.

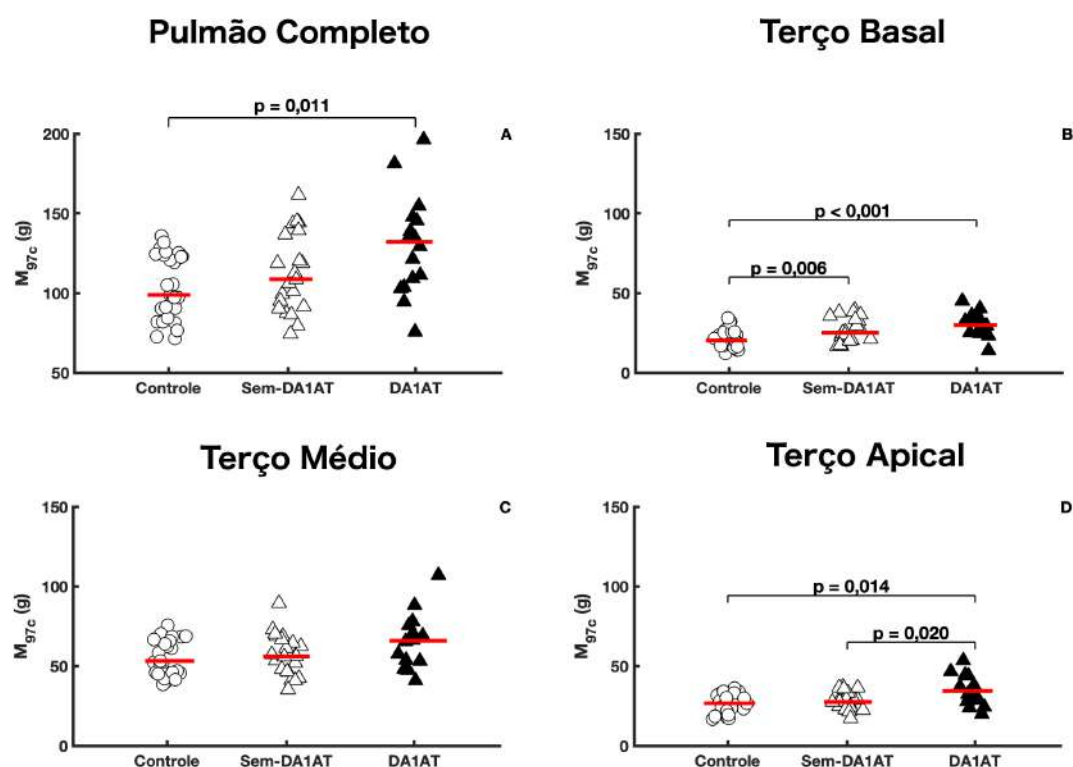


Figura 5.8: Comparação do índice M_{97c} entre os indivíduos dos grupos DA1AT, Sem-DA1AT e Controle considerando o pulmão completo (painel A), o terço basal (painel B), o terço médio (painel C) e o terço apical. As linhas vermelhas representam a mediana de cada grupo.

5.5 Correlações entre o índice M_{15} e o resultados do teste de função pulmonar

A Figura 5.11 apresenta os gráficos gerados pelo índice M_{15} em função dos índices extraídos do TFP, bem como os respectivos resultados dos testes de correlação de Spearman. O M_{15} apresentou correlação significativa ($p < 0,001$) com todos os índices derivados do TFP utilizados no presente estudo. As correlações entre o M_{15} e o VEF_1 expresso em valores preditos foi de 0,70 (Figura 5.11 – painel A), entre o M_{15} e o VEF_1 normalizado pela CVF (VEF_1/CVF - Figura 5.11 – painel B) a correlação foi de 0,72. A correlação entre o M_{15} e os índices DLCO em valores preditos (DLCO (%)) - Figura 5.11 – painel C), DLCO normalizado pelo VA em valores preditos (DLCO/VA (%)) - Figura 5.11 – painel D) e DLCO normalizado pela CPT (DLCO/CPT (ml/min/mmHg/L)) - Figura 5.11 – painel E) foram 0,75, 0,70 e 0,74, respectivamente.

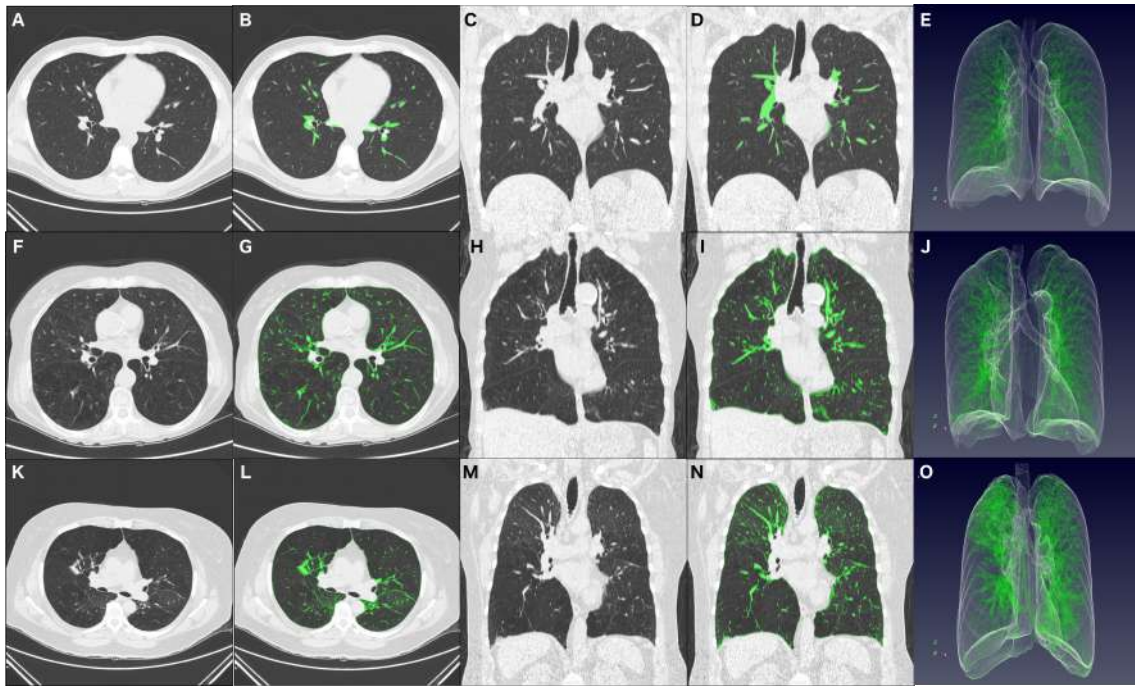


Figura 5.9: Representação visual dos voxels contabilizados no cálculo do índice M_{85c} . Os painéis A, F e K apresentam os cortes axiais de um indivíduo do grupo Controle, do grupo Sem-DA1AT e de um paciente do grupo DA1AT, respectivamente. Os painéis B, G e L apresentam os mesmos cortes axiais com destaque em verde os voxels utilizados no cálculo do índice M_{85c} . As mesmas informações são apresentadas nos painéis C, D, H, I e M na perspectiva coronal. Os painéis E, J e O apresentam a representação tri-dimensional dos pulmões dos mesmos indivíduos com os voxels utilizados para o cálculo do M_{85c} destacados em verde.

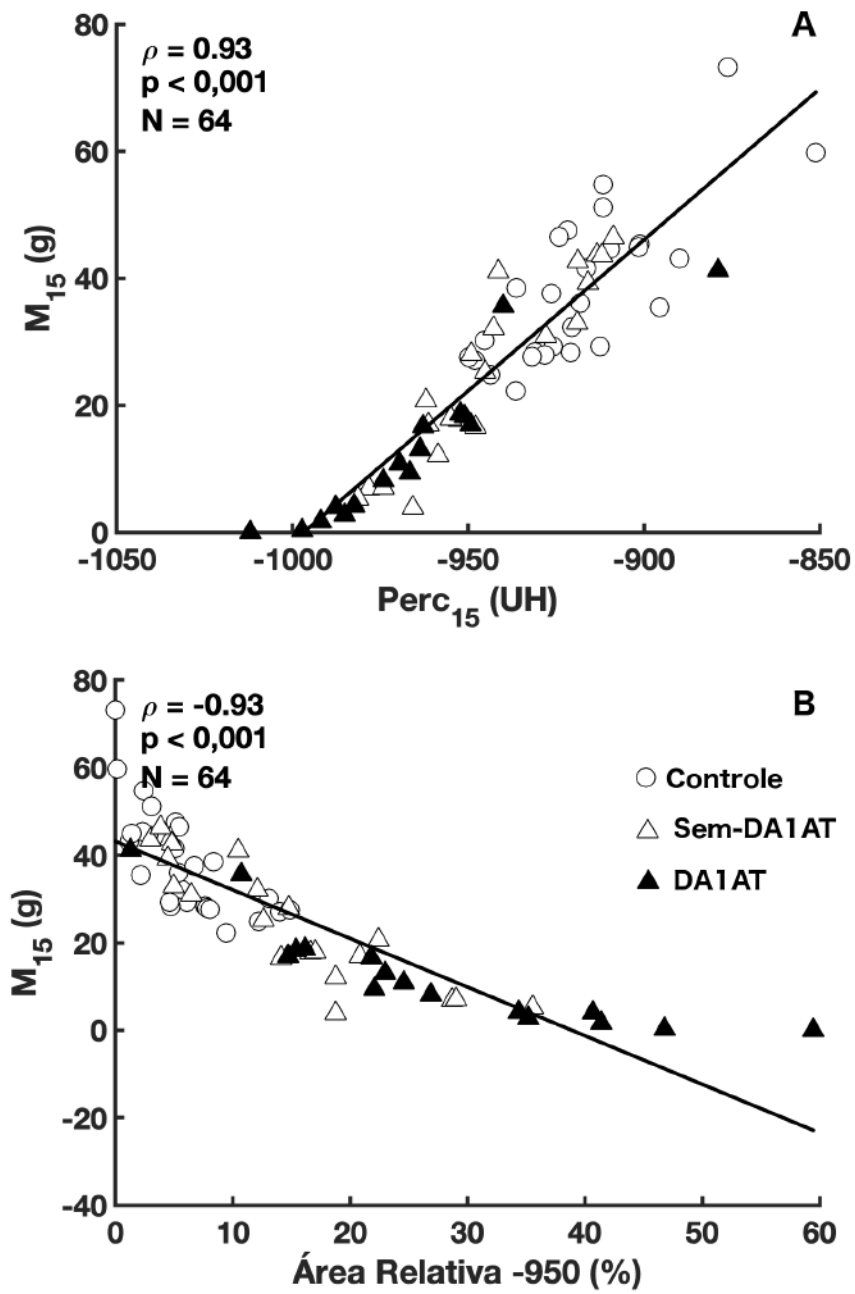


Figura 5.10: Correlações entre o índice M_{15} e os índices clássicos utilizados na literatura $Perc_{15}$ (painel A) e AR_{950} UH (painel B).

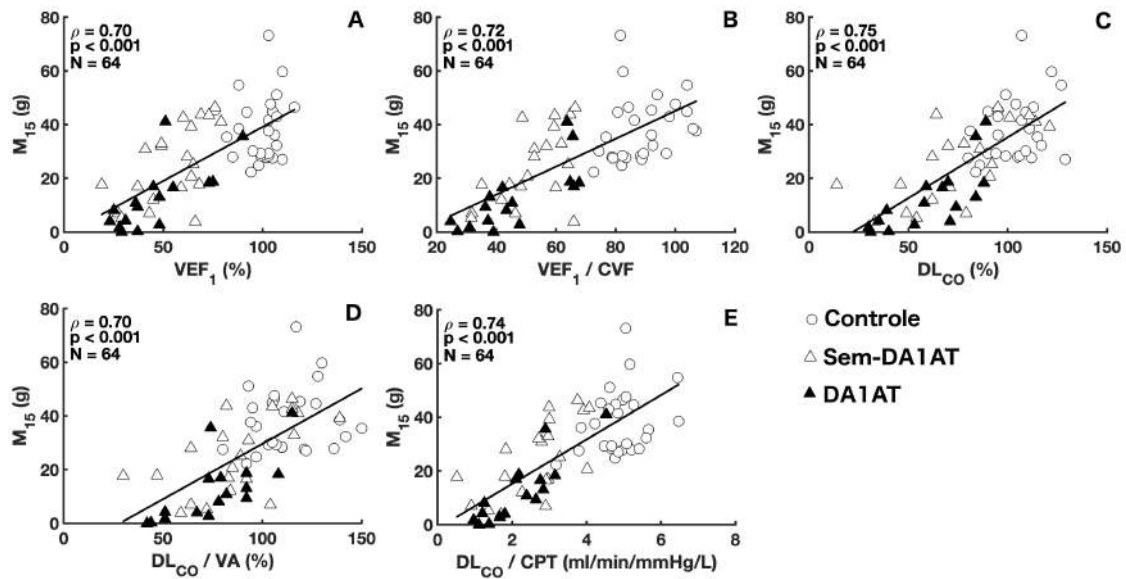


Figura 5.11: Correlação entre o índice M_{15} e o VEF_1 em valores preditos para população brasileira (painel A), VEF_1 normalizado pela CVF (painel B), $DLCO$ em valores preditos (painel C), $DLCO$ normalizado pelo VA (painel D) e $DLCO$ normalizado pela CPT (painel E).

5.6 Coeficientes do ajuste monoexponencial da curva Volume versus Massa

As comparações do coeficiente τ_m e da subtração do coeficiente V_f pelo V_Δ (V_0) entre os grupos são mostradas na Figura 5.12. O índice τ_m foi significativamente maior nos grupos Controle e Sem-DA1AT em relação ao grupo DA1AT (Controle vs DA1AT: $p < 0,001$; Sem-DA1AT vs DA1AT: $p = 0,047$). Não houve diferença entre o τ_m dos grupos Controle e Sem-DA1AT. Considerando o índice V_0 , o grupo Controle apresentou valores reduzidos em comparação tanto com o grupo Sem-DA1AT ($p = 0,009$), quanto com o grupo DA1AT ($p < 0,001$). O grupo Sem-DA1AT também apresentou valores significativamente menores de V_0 em relação ao grupo DA1AT ($p = 0,007$).

A Figura 5.13 ilustra o ajuste monoexponencial de um indivíduo pertencente ao grupo Controle (Figura 5.13 – painel A), de um paciente do grupo Sem-DA1AT (Figura 5.13 – painel B) e de um paciente do grupo DA1AT (Figura 5.13 – painel C). O representante do grupo Controle apresentou valor de τ_m igual a 386,52g e V_0 igual a 0,96%. O valor τ_m deste indivíduo é maior quando comparado ao mesmo índice dos pacientes do grupo Sem-DA1AT ($\tau_m = 312,91g$) e DA1AT ($\tau_m = 265,18g$). O índice V_0 do sujeito controle em questão foi menor em comparação ao mesmo índice calculado nos pacientes dos grupos Sem-DA1AT ($V_0 = 3,77\%$) e DA1AT ($V_0 = 8,03\%$). De forma similar, o índice τ_m do paciente representante do grupo Sem-DA1AT se mostrou maior em comparação ao paciente do grupo DA1AT e o índice V_0 foi menor em

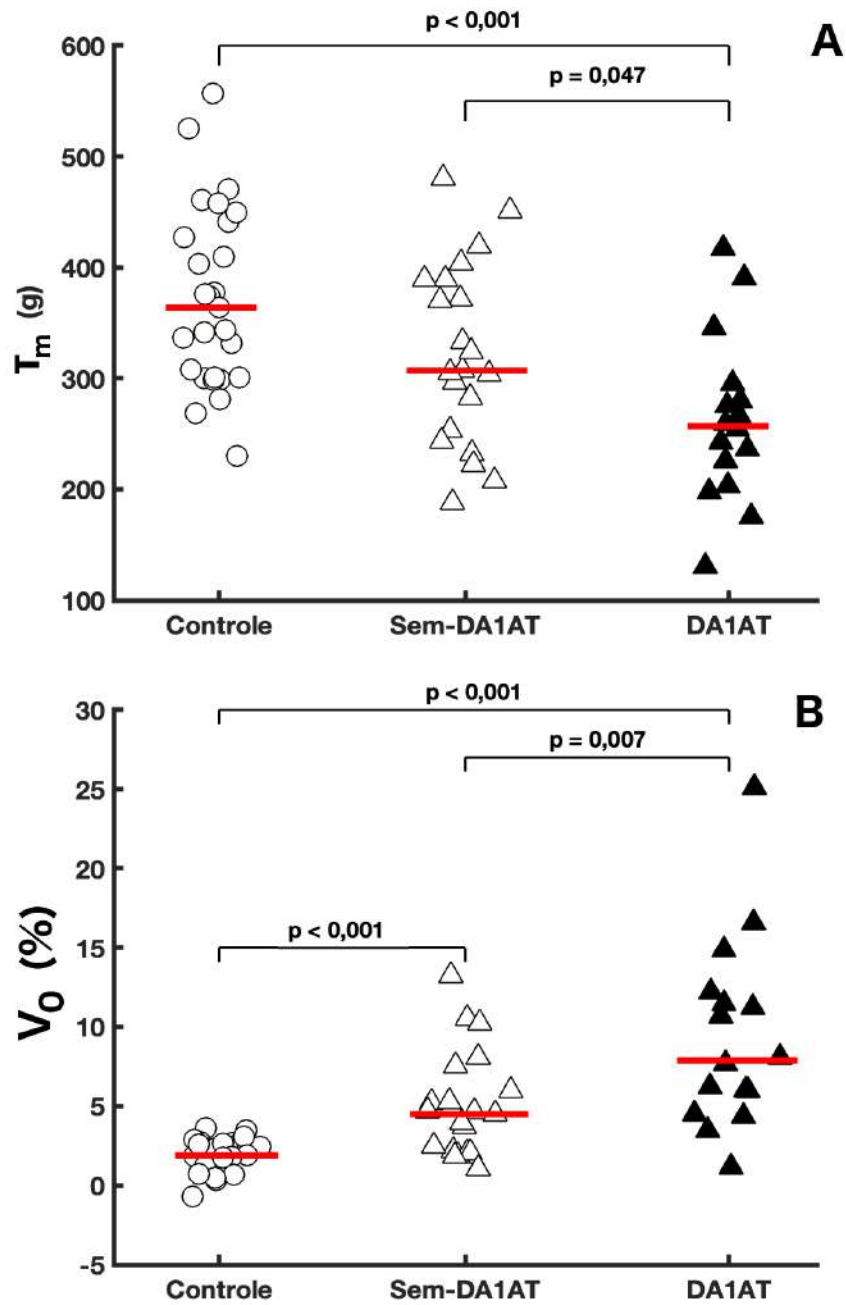


Figura 5.12: Comparação dos índices extraídos da parametrização monoexponencial da curva de volume cumulativo percentual em função da massa do tecido pulmonar cumulativa. O painel A apresenta o índice a comparação τ_m entre os grupos Controle, Sem-DA1AT e DA1AT. O painel B apresenta a comparação do índice V_0 entre os grupos Controle, Sem-DA1AT e DA1AT.

comparação ao resultado do mesmo sujeito. A Tabela 5.2 apresenta os coeficientes do ajuste monoexponencial dos indivíduos do grupo Controle, e dos pacientes dos grupos Sem-DA1AT e DA1AT, bem como o coeficiente de determinação (r^2) de todos os ajustes.

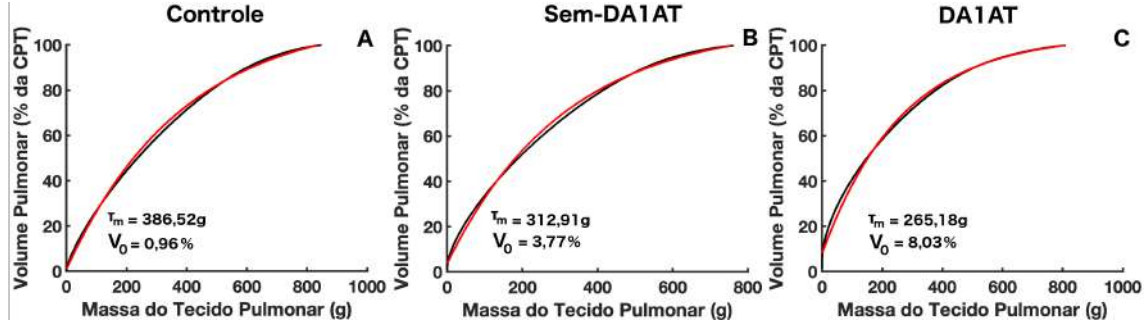


Figura 5.13: Ajuste monoexponencial sobre a curva de volume cumulativo percentual em função da massa do tecido pulmonar cumulativa de um indivíduo do grupo Controle (painel A), de um paciente do grupo Sem-DA1AT (painel B) e de um paciente do grupo DA1AT (painel C)

Tabela 5.2: Comparação dos índices V_f , V_Δ , τ_m , V_0 e r^2 .

	Controle	Sem-DA1AT	DA1AT
V_f (%)	114,70 (4,56)	109,76 (7,82)*	104,94 (4,13)*,†
V_Δ (%)	112,55 (5,82)	105,26 (10,90)*	97,46 (9,86)*,†
τ_m (g)	363,73 (136,91)	307,11 (138,54)	257,01 (72,83)*,†
V_0 (%)	1,88 (1,41)	4,49 (4,32)*	7,88 (6,59)*,†
r^2	0,99 (3,95e ⁻⁴)	0,99 (8,88e ⁻⁴)	0,99 (0,0034)

*Diferença significativa em relação ao grupo Controle ($p < 0,05$);

†Diferença significativa em relação ao grupo Sem-DA1AT ($p < 0,05$);

5.7 Correção da Curva Inspiração versus Expiração

A Figura 5.7 apresenta o resultado da correção da curva calculada a partir da imagem registrada durante a expiração forçada utilizando os parâmetros da equação monoexponencial. No painel A, são apresentadas as curvas oriundas das imagens da inspiração e expiração. Já no painel B, estão a curva da inspiração, já apresentada no painel A, e a curva corrigida, ambas pertencentes ao mesmo sujeito. Nos painéis C e D são apresentadas as diferenças entre as curvas da inspiração e expiração e da inspiração com a curva corrigida, respectivamente. A Tabela 5.3 apresenta os

resultados da redução do erro entre as curvas proporcionada pela correção feita pelos parâmetros extraídos do ajuste monoexponencial medidos por meio da MQ. Em todos os três grupos houve redução significativa da MQ do erro entre as curvas inspiração versus expiração em comparação com o erro entre as curvas da inspiração e corrigida.

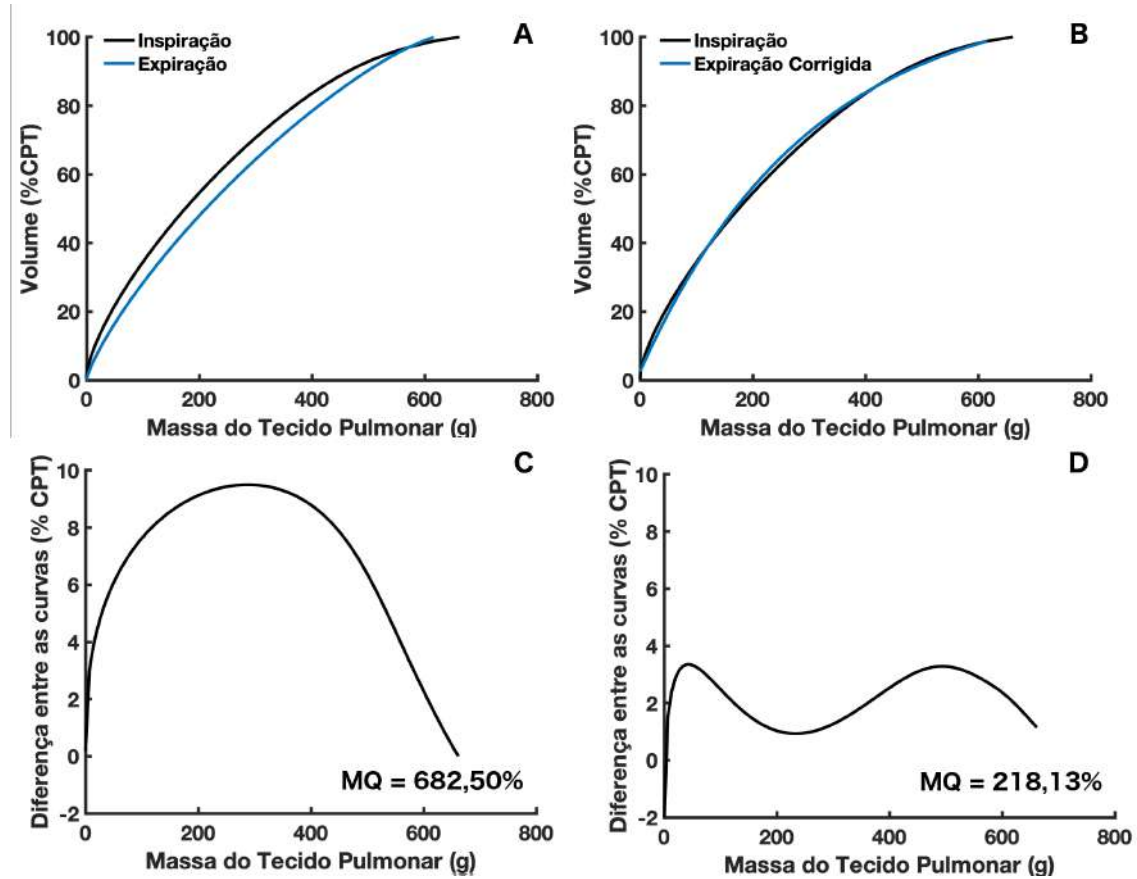


Figura 5.14: O painel A apresenta as curvas de volume cumulativo percentual e MTP cumulativa extraídas das imagens de um mesmo paciente registradas durante a inspiração (curva preta) e expiração (curva azul). No painel B é apresentada a mesma curva extraída da imagem registrada na inspiração (curva preta) e a curva criada pela combinação dos coeficientes desta curva e a massa do tecido pulmonar cumulativo extraída da imagem registrada durante a expiração (curva azul). Os painéis C e D apresentam o erro entre as curvas da inspiração e expiração e entre as curvas da inspiração e corrigida, respectivamente.

As Figuras 5.15, 5.17 e 5.19 apresentam a variação dos índices M_3 , M_{15} e M_{50} , respectivamente, calculados a partir da curva volume percentual cumulativo em função da massa pulmonar cumulativa extraída da imagem registrada durante a inspiração forçada e calculados a partir da mesma curva extraída da imagem registrada durante a expiração forçada. Já as Figuras 5.16, 5.18 e 5.20, ilustram a variação dos mesmos índices calculados na imagem registrada durante a inspiração forçada e calculados na curva volume por massa da expiração corrigida pelos parâmetros da equação monoexponencial ajustada na curva da imagem da inspiração.

Tabela 5.3: Comparação da MQ calculada a partir da diferença entre as curvas da inspiração e expiração e inspiração e a curva corrigida.

	Controle	Sem-DA1AT	DA1AT
MQ Inspiração vs Expiração (%)	627,74 (252,04)*	215,11 (165,57)*	185,27 (93,41)*
MQ Inspiração vs Curva Corrigida (%)	148,14 (145,96)	118,44 (68,97)	147,47 (54,30)

*Diferença significativa em relação à MQ entre as curvas da inspiração e corrigida ($p < 0,05$);

A mediana da variação do índice M_3 , juntamente com seus valores mínimo e máximo, reduziram de 3,50g ([1,53-4,05]g - $p < 0,001$ - 5.15 - painel A) para 0,03g ([0,02-0,17]g - $p = 0,175$ - Figura 5.16 - painel A), de 1,22g ([0,32-4,47]g - $p = 0,001$ - Figura 5.15 - painel B) para 0,10g ([0,00-0,16]g - $p = 0,163$ - 5.16 - painel B), de 1,61g ([0,48-2,81] - $p = 0,031$ - 5.15 - painel C) para 0,18g ([0,00-0,18]g - $p = 0,333$ - 5.16 - painel C) e 1,74g ([0,32-4,447]g - $p < 0,001$ - 5.15 - painel D) para 0,08 ([0,00-0,18]g - $p = 0,473$ - 5.16 - painel D), nos grupos Controle, Sem-DA1AT, DA1AT e também em todos os indivíduos juntos, respectivamente, quando se utilizou a correção pela equação monoexponencial.

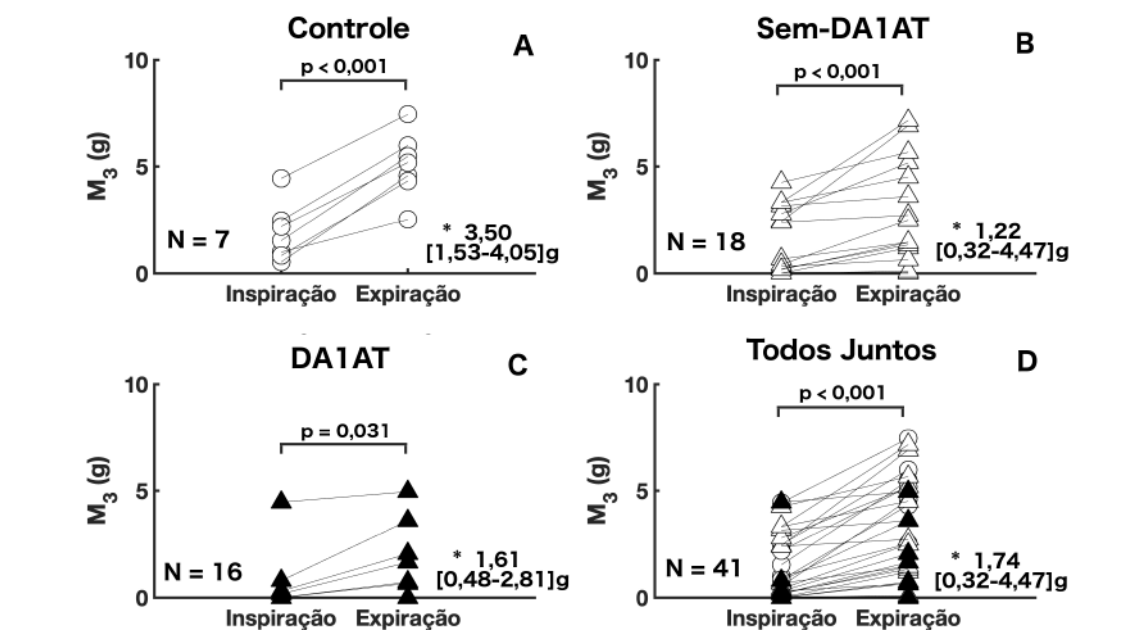


Figura 5.15: Valores do índice M_3 calculados a partir da curva do volume cumulativo percentual versus massa do tecido pulmonar cumulativo extraída da imagem registrada durante a inspiração e a partir da mesma curva calculada na imagem registrada durante a expiração dos indivíduos do grupo Controle (painel A), dos pacientes do grupos Sem-DA1AT (painel B) e do grupo DA1AT (painel C), bem como todos os sujeitos juntos (painel D).

De forma similar, a variação dos índices M_{15} e M_{50} também reduziu após a

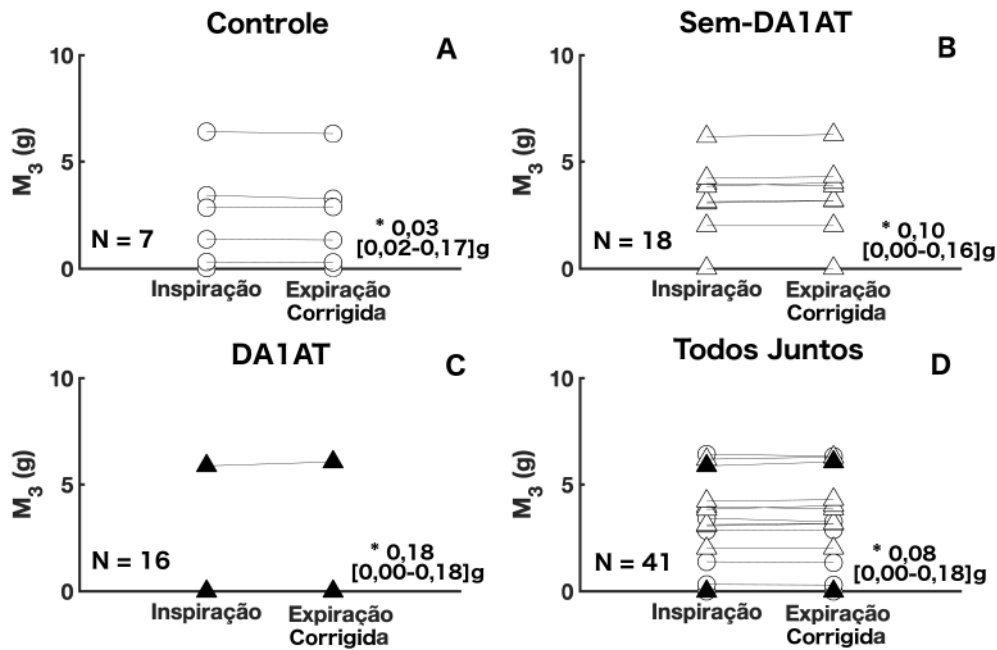


Figura 5.16: Valores do índice M_3 calculados a partir da curva do volume cumulativo percentual versus massa do tecido pulmonar cumulativo extraída da imagem registrada durante a Inspiração e a partir da mesma curva corrigida com os parâmetros do ajuste monoexponencial dos indivíduos do grupo Controle (painel A), dos pacientes do grupos Sem-DA1AT (painel B) e do grupo DA1AT (painel C), bem como de todos os sujeitos juntos (painel D).

correção pela equação monoexponencial. Considerando o índice M_{15} , a mediana da variação foi reduzida de 13,56g ([7,73-16,53]g - $p < 0,001$) para 0,53g ([0,14-0,77]g - $p = 0,053$) no grupo Controle (Figuras 5.17 e 5.18 - painéis A), de 4,80g ([1,51-15,18]g - $p < 0,001$) para 0,29g ([0,01-1,25]g - $p = 0,128$) no grupo Sem-DA1AT (Figuras 5.17 e 5.18 - painéis B), de 3,29g ([0,03-12,18]g - $p = 0,001$) para 0,19g ([0,07-0,92]g - $p = 0,590$) no grupo DA1AT (Figuras 5.17 e 5.18 - painéis C) e de 5,58g ([0,03-16,53]g - $p < 0,001$) para 0,27g ([0,01-1,25]g - $p = 0,425$) quando todos os sujeitos foram considerados (Figuras 5.17 e 5.18 - painéis D). Por fim, a mediana da variação do índice M_{50} reduziu no grupo Controle de 30,43g ([20,42-50,14]g - $p < 0,001$) para 1,03g ([0,49-2,23]g - $p = 0,648$) (Figuras 5.19 e 5.20 - painéis A), de 14,41g ([1,06-38,83]g - $p < 0,001$) para 1,05g ([0,21-2,40]g - $p = 0,981$) no grupo Sem-DA1AT (Figuras 5.19 e 5.20 - painéis B), de 9,55g ([0,65-30,83]g - $p = 0,002$) para 0,97g ([0,06-2,46]g - $p = 0,242$) no grupo DA1AT (Figuras 5.19 e 5.20 - painéis C) e de 16,30g ([0,65-50,14]g - $p < 0,001$) para 1,03g ([0,06-2,46]g - $p = 0,375$) quando todos os sujeitos foram considerados (Figuras 5.19 e 5.20 - painéis D).

O resultados da influência do volume pulmonar durante a aquisição da imagem sobre os índices extraídos das altas densidades (M_{50c} , M_{85c} e M_{97c}) são apresentados nas Figuras 5.21, 5.23 e 5.25. Já os efeitos da correção a partir dos parâmetros da

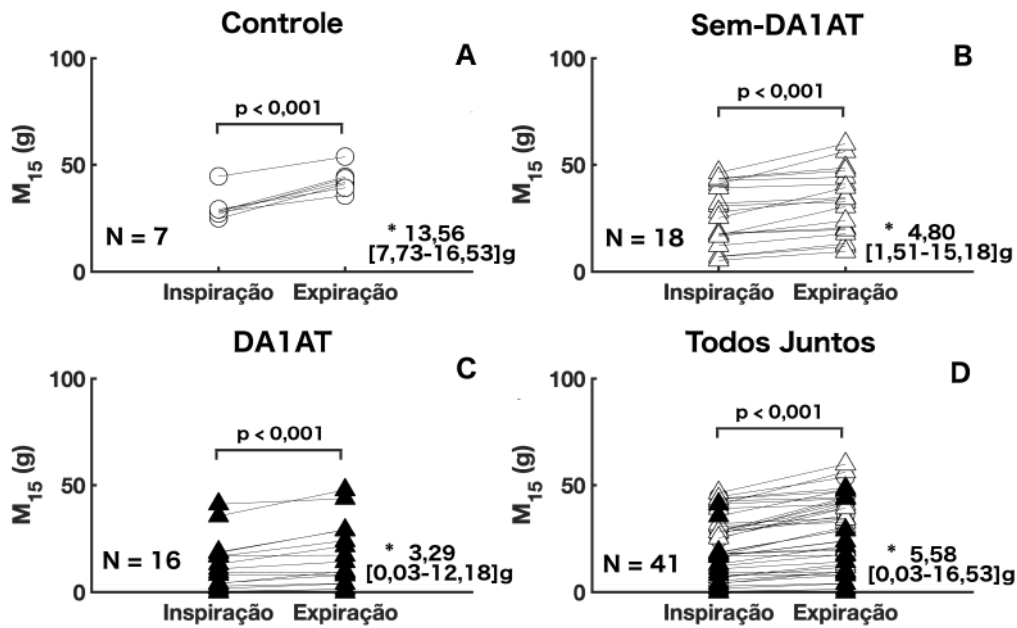


Figura 5.17: Valores do índice M_{15} calculados a partir da curva do volume cumulativo percentual vs massa do tecido pulmonar cumulativo extraída da imagem registrada durante a inspiração e a partir da mesma curva calculada na imagem registrada durante a expiração dos indivíduos do grupo Controle (painel A), dos pacientes do grupos Sem-DA1AT (painel B) e do grupo DA1AT (painel C), bem como todos os sujeitos juntos (painel D).

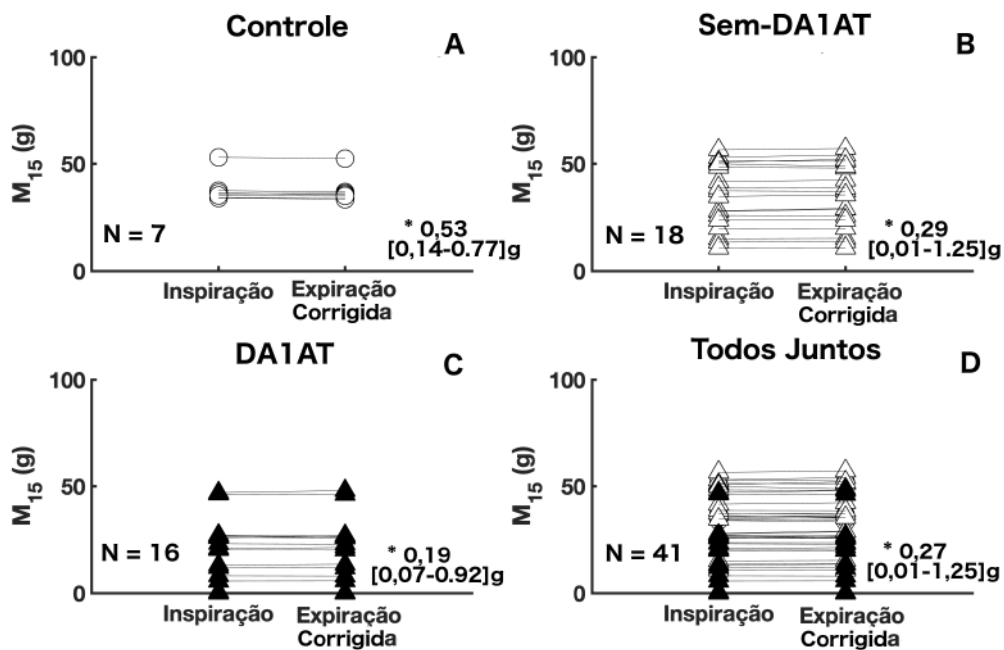


Figura 5.18: Valores do índice M_{15} calculados a partir da curva do volume cumulativo percentual vs massa do tecido pulmonar cumulativo extraída da imagem registrada durante a inspiração e a partir da mesma curva corrigida com os parâmetros do ajuste monoexponencial dos indivíduos do grupo Controle (painel A), dos pacientes do grupos Sem-DA1AT (painel B) e do grupo DA1AT (painel C), bem como de todos os sujeitos juntos (painel D).

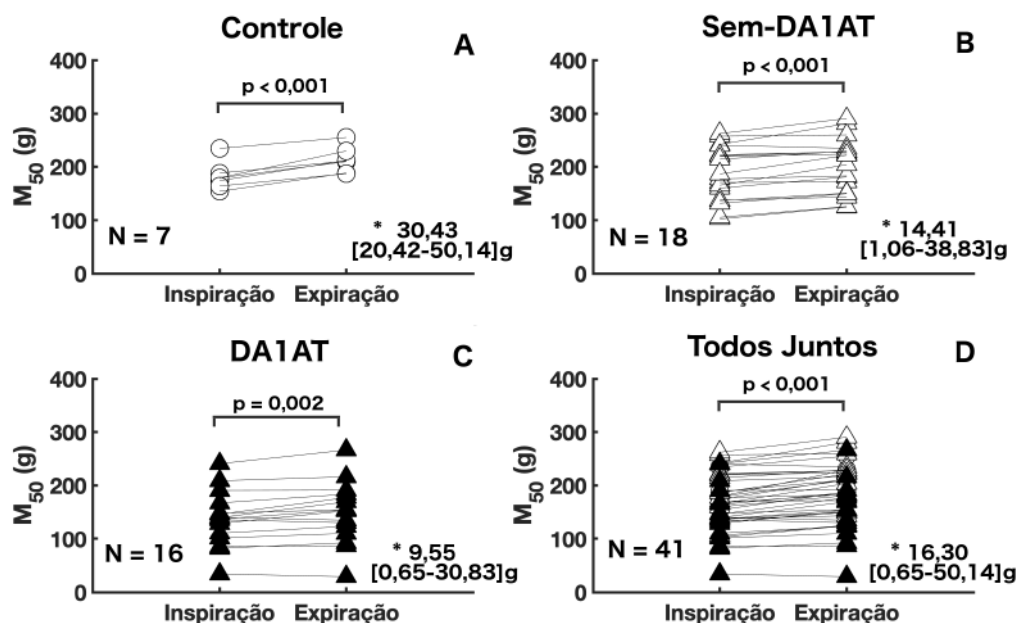


Figura 5.19: Valores do índice M_{50} calculados a partir da curva do volume cumulativo percentual versus massa do tecido pulmonar cumulativo extraída da imagem registrada durante a inspiração e a partir da mesma curva calculada na imagem registrada durante a expiração dos indivíduos do grupo Controle (painel A), dos pacientes do grupos Sem-DA1AT (painel B) e do grupo DA1AT (painel C), bem como todos os sujeitos juntos (painel D).

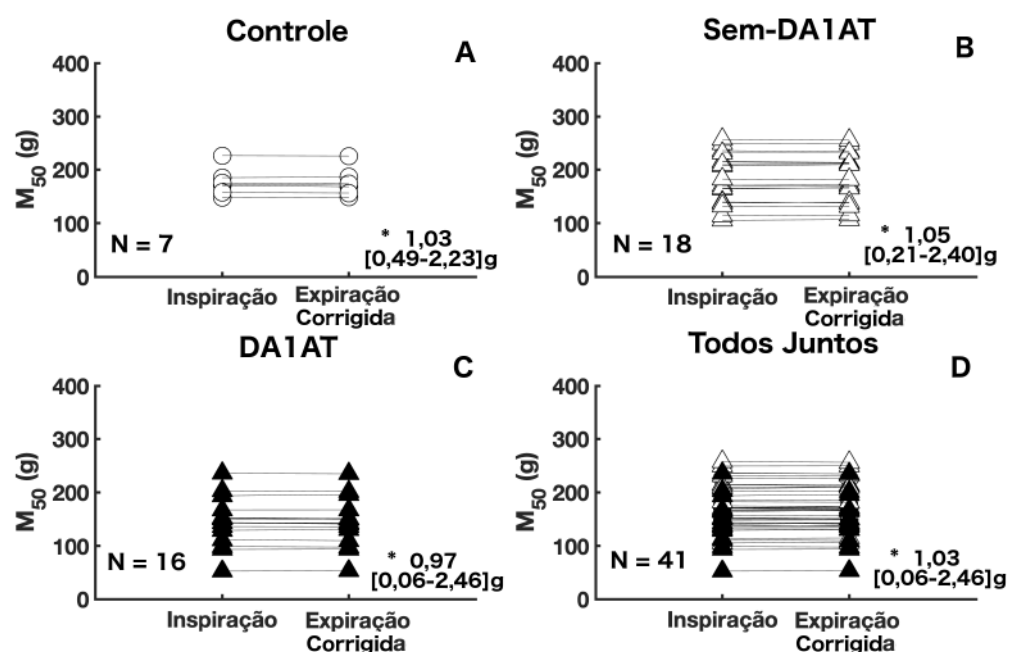


Figura 5.20: Valores do índice M_{50} calculados a partir da curva do volume cumulativo percentual versus massa do tecido pulmonar cumulativo extraída da imagem registrada durante a inspiração e a partir da mesma curva corrigida com os parâmetros do ajuste monoexponencial dos indivíduos do grupo Controle (painel A), dos pacientes do grupos Sem-DA1AT (painel B) e do grupo DA1AT (painel C), bem como de todos os sujeitos juntos (painel D).

equação monoexponencial nestes mesmos índices podem ser observados nas Figuras 5.22, 5.24 e 5.26. A variação mediana e os valores mínimo e máximo do índice M_{50c} reduziu de 57,6g ([23,53-125,09]g - $p=0,002$) para 34,78g ([4,92-85,81]g - $p=0,002$) no grupo Controle, de 21,15g ([2,05-103,82]g - $p<0,001$) para 7,10g ([0,18-84,00]g - $p=0,004$) no grupo Sem-DA1AT, de 32,73g ([0,89-52,89]g - $p<0,001$) para 21,19g ([0,78-44,95]g - $p<0,001$) no grupo DA1AT e, por fim, reduziu de 32,53g ([0,89-125,09]g - $p<0,001$) para 18,17g ([0,18-85,81]g $p<0,001$) quando todos os sujeitos do presente estudo foram considerados. No índice M_{85c} , a variação reduziu de 75,08g ([29,56-116,75]g - $p<0,001$) para 31,03g ([9,28-67,59]g - $p=0,008$), de 28,18g ([9,34-97,98]g - $p<0,001$) para 11,18g ([0,52-61,50]g - $p<0,001$), de 38,06g ([5,59-59,54]g - $p<0,001$) para 17,18g ([0,89-35,55]g - $p<0,001$) e de 41,54g ([5,59-116,75]g - $p<0,001$) para 16,66g ([0,52-67,59]g - $p<0,001$), nos grupos Controle, Sem-DA1AT, DA1AT e quando todos os sujeitos foram considerados, respectivamente. Por último, a mediana da variação e os valores mínimo e máximo do índice M_{97c} reduziram de 43,50g ([17,63-63,34]g - $p<0,001$) para 24,83g ([15,30-43,01]g - $p<$) no grupo Controle, de 20,63g ([5,33-55,33]g - $p<0,001$) para 16,15g ([2,40-36,16]g) - $p=0,011$) no grupo Sem-DA1AT, de 24,53g ([3,76-43,23]g - $p<0,001$) para 11,69g ([3,05-40,54]g - $p=0,205$) no grupo DA1AT e de 26,14g ([3,76-63,34]g - $p<0,001$) para 16,11g ([2,40-43,01]g - $p<0,001$).

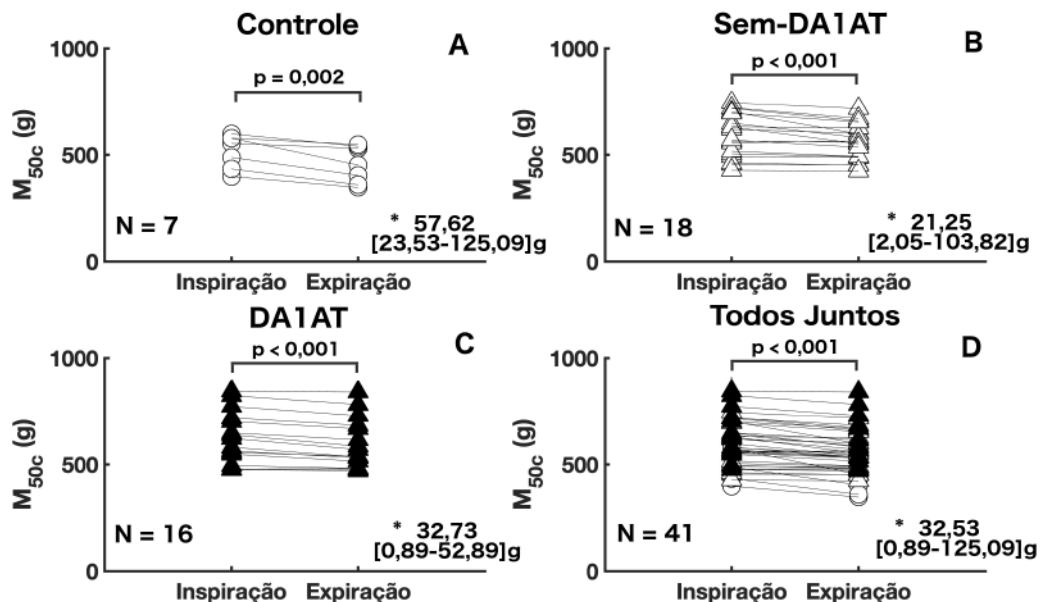


Figura 5.21: Valores do índice M_{50c} calculados a partir da curva do volume cumulativo percentual versus massa do tecido pulmonar cumulativo extraída da imagem registrada durante a inspiração e a partir da mesma curva calculada na imagem registrada durante a expiração dos indivíduos do grupo Controle (painel A), dos pacientes do grupos Sem-DA1AT (painel B) e do grupo DA1AT (painel C), bem como todos os sujeitos juntos (painel D).

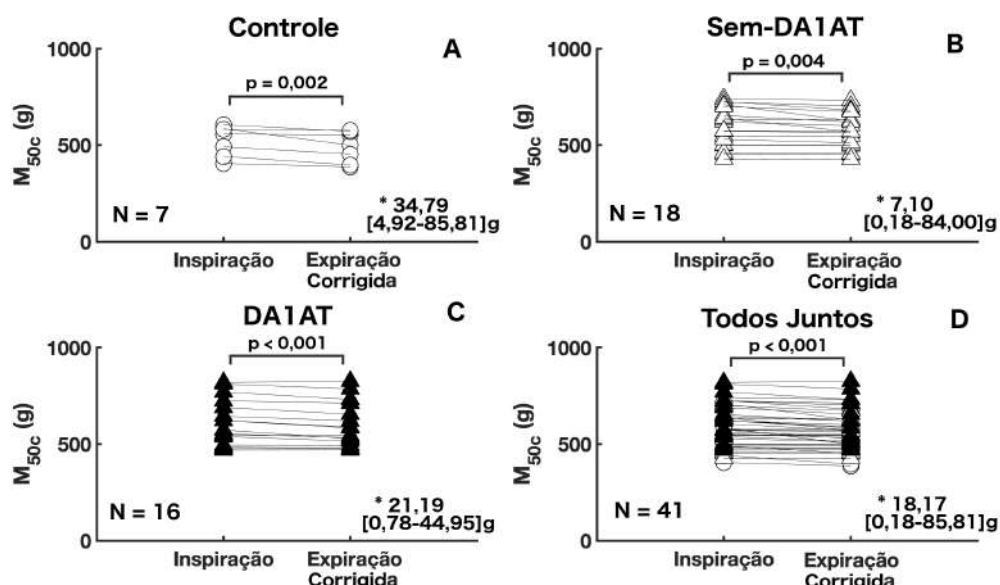


Figura 5.22: Valores do índice M_{50c} calculados a partir da curva do volume cumulativo percentual versus massa do tecido pulmonar cumulativo extraída da imagem registrada durante a inspiração e a partir da mesma curva corrigida com os parâmetros do ajuste monoexponencial dos indivíduos do grupo Controle (painel A), dos pacientes dos grupos Sem-DA1AT (painel B) e do grupo DA1AT (painel C), bem como de todos os sujeitos juntos (painel D).

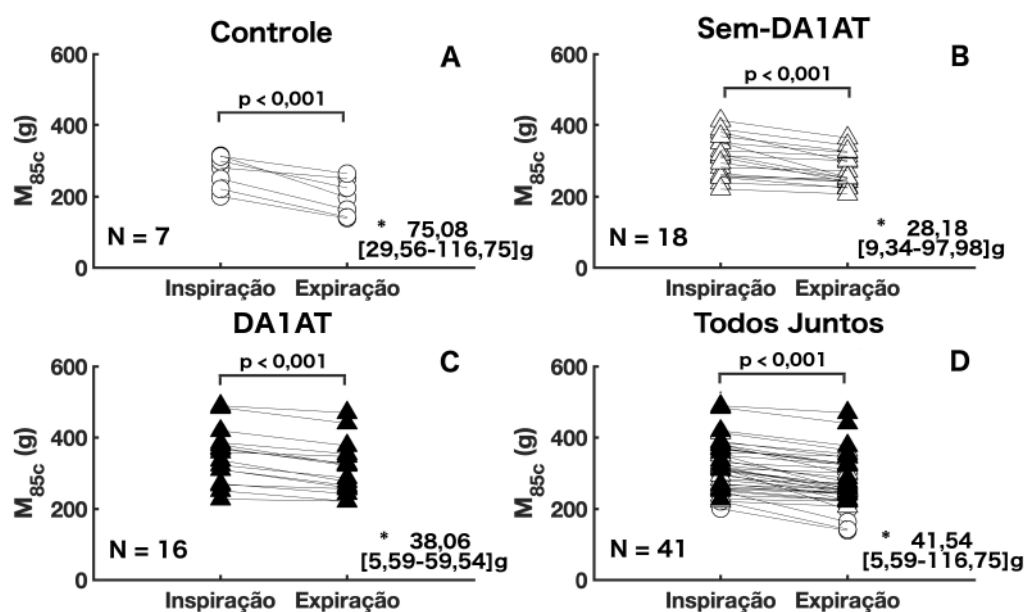


Figura 5.23: Valores do índice M_{85c} calculados a partir da curva do volume cumulativo percentual versus massa do tecido pulmonar cumulativo extraída da imagem registrada durante a inspiração e a partir da mesma curva calculada na imagem registrada durante a expiração dos indivíduos do grupo Controle (painel A), dos pacientes dos grupos Sem-DA1AT (painel B) e do grupo DA1AT (painel C), bem como todos os sujeitos juntos (painel D).

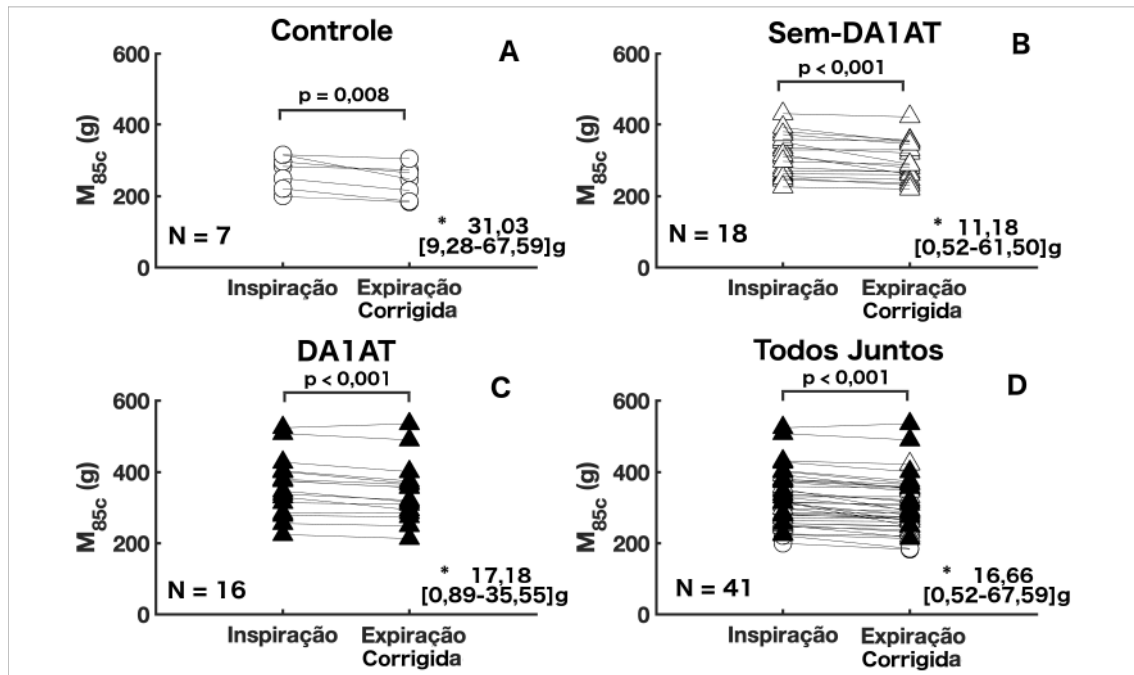


Figura 5.24: Valores do índice M_{85c} calculados a partir da curva do volume cumulativo percentual versus massa do tecido pulmonar cumulativo extraída da imagem registrada durante a inspiração e a partir da mesma curva corrigida com os parâmetros do ajuste monoexponencial dos indivíduos do grupo Controle (painel A), dos pacientes dos grupos Sem-DA1AT (painel B) e do grupo DA1AT (painel C), bem como de todos os sujeitos juntos (painel D).

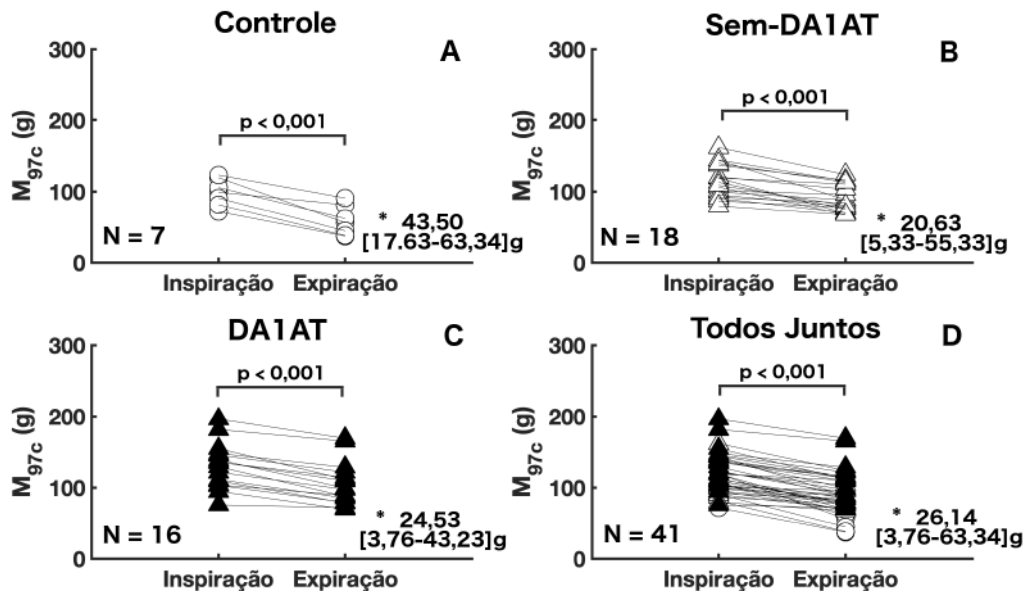


Figura 5.25: Valores do índice M_{97c} calculados a partir da curva do volume cumulativo percentual versus massa do tecido pulmonar cumulativo extraída da imagem registrada durante a inspiração e a partir da mesma curva calculada na imagem registrada durante a expiração dos indivíduos do grupo Controle (painel A), dos pacientes dos grupos Sem-DA1AT (painel B) e do grupo DA1AT (painel C), bem como todos os sujeitos juntos (painel D).

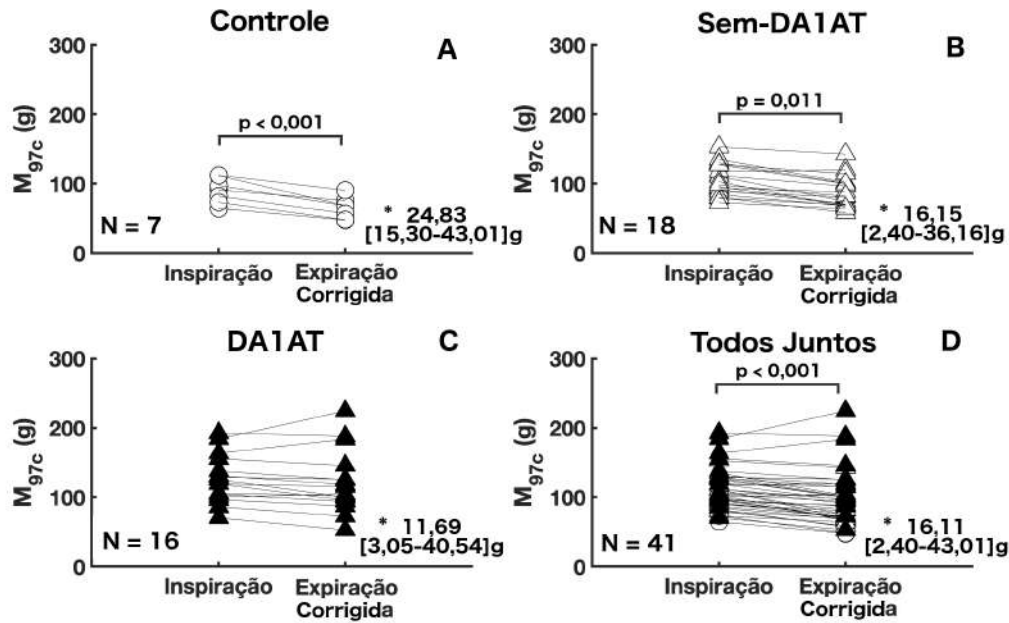


Figura 5.26: Valores do índice M_{97c} calculados a partir da curva do volume cumulativo percentual versus massa do tecido pulmonar cumulativo extraída da imagem registrada durante a inspiração e a partir da mesma curva corrigida com os parâmetros do ajuste monoexponencial dos indivíduos do grupo Controle (painel A), dos pacientes dos grupos Sem-DA1AT (painel B) e do grupo DA1AT (painel C), bem como de todos os sujeitos juntos (painel D).

Nas Figuras 5.27 e 5.28 são apresentadas as variações da MPT e do volume pulmonar total entre os registros das imagens feitos durante a inspiração e durante a expiração, respectivamente. A MTP apresentou variação mediana de 37,20 g ([1,20-94,66] g - p=0,063), 18,09 g ([0,11-101,48] g - p=0,101), 24,27 g ([3,49-51,51] g - p=0,011) e 23,50 g ([0,11-101,48] g - p<0,001) para os grupos Controle, Sem-DA1AT, DA1AT e considerando todos juntos, respectivamente. Os valores mediano da variação juntamente com os valores mínimo e máximo, são iguais a 2,29 L ([1,00-3,15]L - p<0,001), 1,56L ([0,26-3,51] L- p<0,001), 1,64 L ([0,21-3,04] L- p<0,001) e 1,69 L ([0,21-3,51] L- p<0,001) para os respectivos grupos.

Na Figura 5.29 é apresentado o resultado de se utilizar os coeficientes do ajuste exponencial de primeira ordem feito na curva calculada a partir da imagem registrada durante a inspiração forçada de um indivíduo do grupo Controle em pacientes dos grupos Sem-DA1AT e DA1AT que apresentam menor massa do tecido pulmonar em comparação ao Controle.

No painel A da Figura 5.29, as curvas da inspiração e expiração do mesmo indivíduo pertencente ao Controle são apresentadas e para esta demonstração serão consideradas referências para as curvas apresentadas nos painéis B e C da mesma figura. No painel B, os mesmos parâmetros da curva apresentada no painel A são

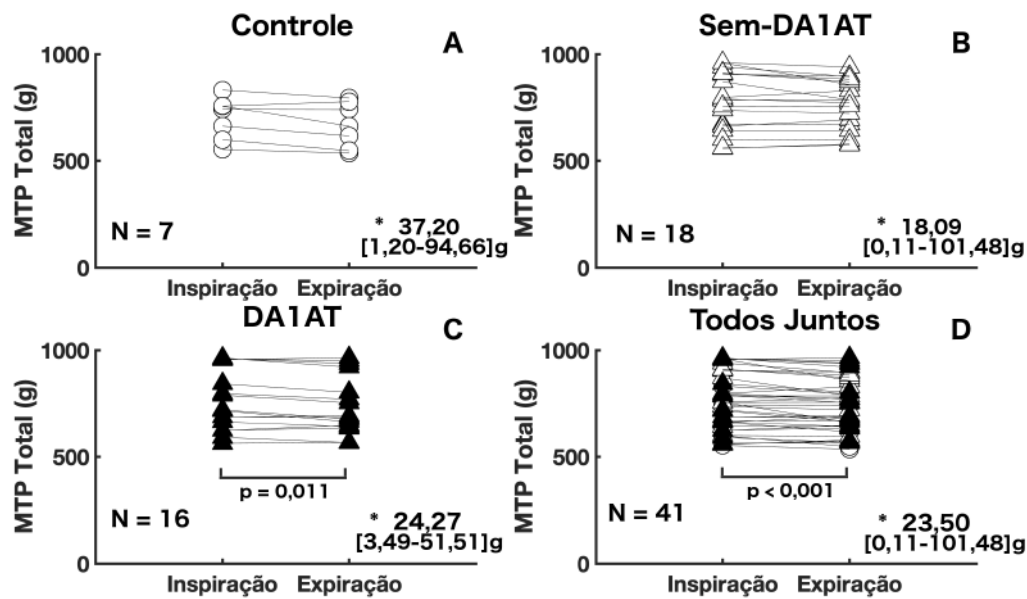


Figura 5.27: Variação da massa do tecido pulmonar total calculada nas imagens registradas durante a inspiração forçada e expiração forçada dos indivíduos do grupo Controle (painel A), dos pacientes dos grupos Sem-DA1AT (painel B) e DA1AT (painel C) e todos os sujeitos juntos (painel D).

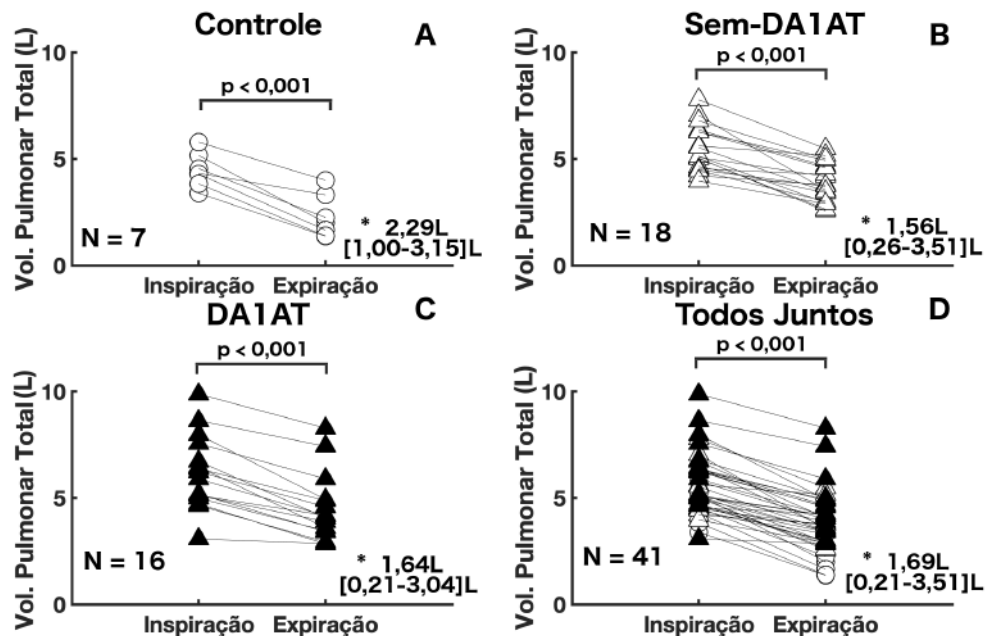


Figura 5.28: Variação do volume pulmonar total calculada nas imagens registradas durante a inspiração forçada e expiração forçada dos indivíduos do grupo Controle (painel A), dos pacientes dos grupos Sem-DA1AT (painel B) e DA1AT (painel C) e todos os sujeitos juntos (painel D).

utilizados na curva extraída da imagem da Inspiração de um paciente do grupo Sem-DA1AT que apresenta menor massa do tecido pulmonar total em relação ao indivíduo Controle (indivíduo Controle: 755,58 g vs paciente Sem-DA1AT: 688,31 g). É possível notar que as curvas observada e ajustada estão afastadas em comparação às curvas do painel A. Além disso, também é possível observar que o afastamento entre as curvas observada e ajustada é ainda mais evidente quando os parâmetros do ajuste monoexponencial extraído da curva do indivíduo do grupo Controle são utilizados para corrigir a curva de um paciente pertencente ao grupo DA1AT que apresenta MPT ainda menor (indivíduo Controle: 755,58 g vs paciente DA1AT: 572,48 g) quando comparada à massa total do indivíduo Controle e do paciente do grupo Sem-DA1AT.

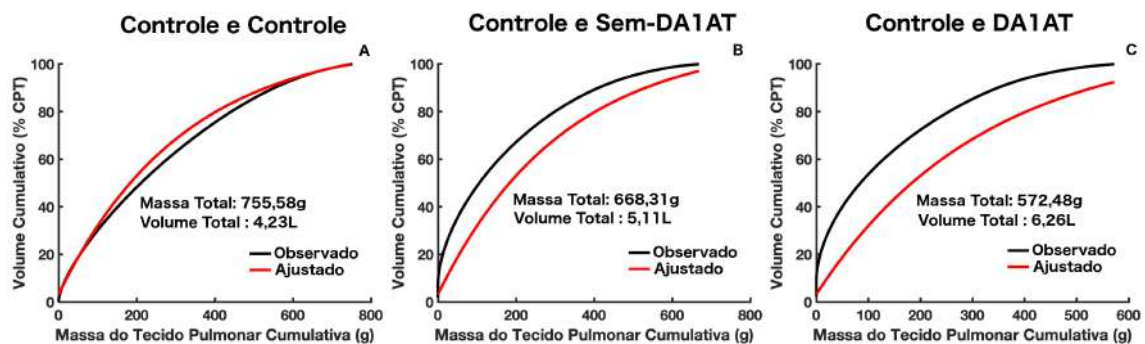


Figura 5.29: Resultado de se utilizar os parâmetros do ajuste monoexponencial na curva de pacientes que apresentam perda de massa do tecido pulmonar.

5.8 Intervalo de normalidade das curvas volume versus massa dos indivíduos saudáveis

A distribuição das curvas de volume versus MTP dos indivíduos do grupo Controle é apresentada na Figura 5.30. A área hachurada em cinza representa a extensão das curvas de todos os indivíduos do grupo Controle, sendo o limite mais à esquerda a curva com crescimento mais lento e portanto menor MTP para cada valor de volume percentual. A porção mais à direita da região hachurada representa a curva de crescimento mais rápido, ou seja, com maior MTP por valor de volume percentual. Nesta mesma figura, também são apresentadas as curvas mediana, percentis 15 e 85 e percentis 3 e 97. Nos painéis B e C da Figura 5.30 foram posicionadas as curvas de cada sujeito dos grupos Sem-DA1AT e DA1AT, respectivamente, e foi observado quais pacientes ficaram dentro ou fora do limite representado pela porção mais à esquerda da região hachurada em diferentes valores de volume percentual.

Dos 16 pacientes do grupo DA1AT, 14 ficaram fora do limite inferior do inter-

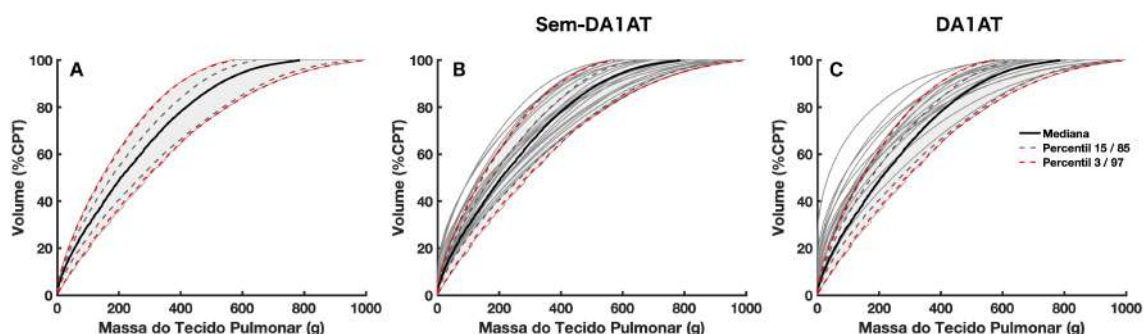


Figura 5.30: Dispersão das curvas de volume pulmonar percentual cumulativo em função da MTP cumulativa dos indivíduos do grupo Controle (painel A) e as curvas individuais de cada paciente dos grupos Sem-DA1AT (painel B) e DA1AT (painel C). A região hachurada em cinza representa a área de abrangência das curvas extremas do grupo Controle; a linha preta contínua representa a mediana das curvas; as linhas cinzas tracejadas representam os percentis 15 e 85 e as linhas vermelhas tracejadas representam os percentis 3 e 97 das curvas dos sujeitos saudáveis.

valou até o valor de 3% da CPT e os dois restantes apresentaram valores iguais ou superiores ao limite inferior na mesma região. Por sua vez, no grupo Sem-DA1AT, 12 dos 21 pacientes ficaram abaixo do limiar inferior, os 9 remanescentes ficaram acima deste. Os resultados se mantiveram inalterados no grupo DA1AT quando o valor de 15% da CPT foi considerado. No grupo Sem-DA1AT, 10 dos 21 sujeitos ficaram fora do intervalo. Seguindo para o valor percentual de 50%, o número de pacientes do grupo DA1AT fora do intervalo reduziu para 8, enquanto o número de pacientes do grupo Sem-DA1AT que permaneceu além do limite mínimo caiu para 6. Considerando o percentual 85% da curva dos indivíduos Controle, 3 dos 16 pacientes do grupo DA1AT e 3 dos 21 pacientes do grupo Sem-DA1AT permaneceram fora do intervalo. Por sua vez, no percentual 97, 2 pacientes dos grupos DA1AT e Sem-DA1AT ainda continuaram mais à esquerda da região hachurada.

As Tabelas 5.4, 5.5, 5.6, 5.7 e 5.8 apresentam a mediana juntamente com intervalo interquartil e a média com desvio-padrão dos resultados dos índices VEF_1 em valores preditos, VEF_1/CVF , $DLCO$ em valores preditos, $DLCO/VA$ e $DLCO/CPT$ dos pacientes dos grupos DA1AT e Sem-DA1AT que ficaram fora ou dentro do intervalo calculado a partir das curvas volume versus MTP dos indivíduos do grupo Controle. Apesar de não ter sido aplicados testes estatísticos para comparação dos pacientes que ficaram fora ou dentro do intervalo, em ambos os grupos de pacientes, aqueles que ficaram dentro do intervalo apresentaram maiores valores de todos os índices de TFP considerados no presente estudo em comparação com aqueles que ficaram fora do intervalo.

Tabela 5.4: Estatística descritiva dos resultados dos TFP dos pacientes em relação à curva dos indivíduos Controle até o valor de 3% da CPT.

			Mediana (IQ)	Média \pm DP	# Pacientes
VEF ₁ (%)	Sem-DA1AT	Fora	52,00 (29,25)	48,66 \pm 17,52	12
		Dentro	64,00 (24,00)	62,22 \pm 13,42	9
	DA1AT	Fora	37,00 (18,50)	42,14 \pm 16,45	14
		Dentro	70,50 (19,50)	70,50 \pm 27,57	2
VEF ₁ /CVF	Sem-DA1AT	Fora	47,25 (14,52)	47,65 \pm 11,71	12
		Dentro	59,58 (6,96)	59,28 \pm 5,80	9
	DA1AT	Fora	40,50 (10,57)	43,53 \pm 13,87	14
		Dentro	64,61 (0,96)	64,61 \pm 1,35	2
DLCO (%)	Sem-DA1AT	Fora	62,00 (24,75)	60,25 \pm 22,90	12
		Dentro	95,00 (33,00)	93,33 \pm 20,18	9
	DA1AT	Fora	58,50 (31,50)	57,07 \pm 19,54	14
		Dentro	86,50 (2,50)	86,50 \pm 3,53	2
DLCO/VA (%)	Sem-DA1AT	Fora	77,50 (23,25)	72,75 \pm 20,94	12
		Dentro	115,00 (23,00)	107,00 \pm 19,06	9
	DA1AT	Fora	75,50 (34,50)	73,14 \pm 20,10	14
		Dentro	94,50 (20,50)	94,50 \pm 28,99	2
DLCO/CPT (mL/min/mmHg/L)	Sem-DA1AT	Fora	2,04 (1,31)	2,20 \pm 1,03	12
		Dentro	2,99 (0,95)	3,41 \pm 0,65	9
	DA1AT	Fora	1,95 (1,28)	1,96 \pm 0,72	14
		Dentro	3,71 (1,15)	3,71 \pm 0,81	2

Tabela 5.5: Estatística descritiva dos resultados dos TFP dos pacientes em relação à curva dos indivíduos Controle até o valor de 15% da CPT.

			Mediana (IQ)	Média \pm DP	# Pacientes
VEF ₁ (%)	Sem-DA1AT	Fora	44,00 (31,75)	45,70 \pm 17,78	10
		Dentro	64,00 (16,50)	62,45 \pm 12,03	11
	DA1AT	Fora	37,00 (18,50)	42,14 \pm 16,45	14
		Dentro	70,50 (19,50)	70,50 \pm 27,57	2
VEF ₁ /CVF	Sem-DA1AT	Fora	45,33 (13,17)	45,50 \pm 11,40	10
		Dentro	59,58 (9,11)	59,11 \pm 5,78	11
	DA1AT	Fora	40,50 (10,57)	43,53 \pm 13,87	14
		Dentro	64,61 (0,96)	64,61 \pm 1,35	2
DLCO (%)	Sem-DA1AT	Fora	58,00 (24,00)	56,90 \pm 22,72	10
		Dentro	92,00 (32,00)	90,36 \pm 20,36	11
	DA1AT	Fora	58,50 (31,50)	57,07 \pm 19,54	14
		Dentro	86,50 (2,50)	86,50 \pm 3,53	2
DLCO/VA (%)	Sem-DA1AT	Fora	77,50 (24,50)	72,00 \pm 22,31	10
		Dentro	105,00 (30,00)	101,45 \pm 21,77	11
	DA1AT	Fora	75,50 (34,50)	73,14 \pm 20,10	14
		Dentro	94,50 (20,50)	94,50 \pm 28,99	2
DLCO/CPT (mL/min/mmHg/L)	Sem-DA1AT	Fora	2,03 (1,46)	2,13 \pm 1,07	10
		Dentro	2,99 (0,96)	3,25 \pm 0,75	11
	DA1AT	Fora	1,95 (1,28)	1,96 \pm 0,72	14
		Dentro	3,71 (1,15)	3,71 \pm 0,81	2

Tabela 5.6: Estatística descritiva dos resultados dos TFP dos pacientes em relação à curva dos indivíduos Controle até o valor de 50% da CPT.

			Mediana (IQ)	Média \pm DP	# Pacientes
VEF ₁ (%)	Sem-DA1AT	Fora	37,00 (28,00)	40,83 \pm 18,91	6
		Dentro	64,00 (19,50)	59,93 \pm 13,12	15
	DA1AT	Fora	34,00 (11,00)	35,12 \pm 9,18	8
		Dentro	53,00 (30,75)	56,25 \pm 21,75	8
VEF ₁ /CVF	Sem-DA1AT	Fora	38,33 (22,79)	44,30 \pm 15,02	6
		Dentro	56,72 (13,25)	55,97 \pm 7,38	15
	DA1AT	Fora	36,76 (8,06)	35,03 \pm 7,37	8
		Dentro	64,17 (20,92)	57,28 \pm 11,47	8
DLCO (%)	Sem-DA1AT	Fora	51,50 (23,00)	47,16 \pm 20,68	6
		Dentro	86,00 (28,00)	85,33 \pm 21,17	15
	DA1AT	Fora	46,50 (37,75)	52,25 \pm 21,47	8
		Dentro	68,50 (26,25)	69,25 \pm 17,36	8
DLCO/VA (%)	Sem-DA1AT	Fora	68,00 (20,75)	66,83 \pm 21,82	6
		Dentro	93,00 (32,50)	95,66 \pm 23,63	15
	DA1AT	Fora	59,00 (28,50)	64,00 \pm 20,28	8
		Dentro	80,50 (19,00)	87,62 \pm 15,95	8
DLCO/CPT (mL/min/mmHg/L)	Sem-DA1AT	Fora	1,53 (1,10)	1,61 \pm 0,88	6
		Dentro	2,99 (0,99)	3,16 \pm 0,78	15
	DA1AT	Fora	1,52 (0,83)	1,70 \pm 0,69	8
		Dentro	2,57 (0,80)	2,65 \pm 0,95	8

Tabela 5.7: Estatística descritiva dos resultados dos TFP dos pacientes em relação à curva dos indivíduos Controle até o valor de 85% da CPT.

			Mediana (IQ)	Média \pm DP	# Pacientes
VEF ₁ (%)	Sem-DA1AT	Fora	59,00 (19,50)	50,66 \pm 20,79	3
		Dentro	61,00 (23,75)	55,11 \pm 16,89	18
	DA1AT	Fora	37,00 (9,50)	38,00 \pm 9,53	3
		Dentro	45,00 (24,00)	47,46 \pm 20,99	13
VEF ₁ /CVF	Sem-DA1AT	Fora	59,93 (17,11)	52,55 \pm 18,26	3
		Dentro	52,72 (14,48)	52,65 \pm 10,31	18
	DA1AT	Fora	38,96 (10,40)	37,86 \pm 10,44	3
		Dentro	43,37 (27,52)	48,07 \pm 15,30	13
DLCO (%)	Sem-DA1AT	Fora	49,00 (19,00)	51,00 \pm 19,07	3
		Dentro	78,50 (31,75)	78,33 \pm 26,58	18
	DA1AT	Fora	40,00 (11,00)	41,33 \pm 11,06	3
		Dentro	70,00 (26,00)	65,23 \pm 20,12	13
DLCO/VA (%)	Sem-DA1AT	Fora	64,00 (16,50)	71,66 \pm 17,78	3
		Dentro	87,00 (32,00))	90,05 \pm 26,86	18
	DA1AT	Fora	44,00 (15,50)	53,00 \pm 17,34	3
		Dentro	79,00 (19,00)	81,07 \pm 19,08	13
DLCO/CPT (mL/min/mmHg/L)	Sem-DA1AT	Fora	1,69 (1,00)	1,83 \pm 1,01	3
		Dentro	2,96 (1,25)	2,87 \pm 1,02	18
	DA1AT	Fora	1,37 (0,27)	1,38 \pm 0,27	3
		Dentro	2,39 (1,03)	2,36 \pm 0,95	13

Tabela 5.8: Estatística descritiva dos resultados dos TFP dos pacientes em relação à curva dos indivíduos Controle até o valor de 97% da CPT.

			Mediana (IQ)	Média \pm DP	# Pacientes
VEF ₁ (%)	Sem-DA1AT	Fora	43,00 (16,00)	43,00 \pm 22,62	2
		Dentro	62,00 (23,00)	55,68 \pm 16,63	19
	DA1AT	Fora	38,50 (9,50)	38,50 \pm 13,43	2
		Dentro	41,00 (21,75)	46,71 \pm 20,36	14
VEF ₁ /CVF	Sem-DA1AT	Fora	45,84 (14,08)	45,84 \pm 19,92	2
		Dentro	52,72 (15,49)	52,65 \pm 10,47	19
	DA1AT	Fora	43,34 (4,38)	43,34 \pm 6,19	2
		Dentro	42,70 (27,92)	46,56 \pm 15,75	14
DLCO (%)	Sem-DA1AT	Fora	60,00 (11,00)	60,00 \pm 15,55	2
		Dentro	78,00 (31,50)	75,94 \pm 27,84	19
	DA1AT	Fora	42,00 (11,00)	42,00 \pm 15,55	2
		Dentro	68,50 (37,00)	63,42 \pm 20,47	14
DLCO/VA (%)	Sem-DA1AT	Fora	78,00 (14,00)	78,00 \pm 17,79	2
		Dentro	85,00 (34,00)	88,42 \pm 27,05	19
	DA1AT	Fora	57,50 (15,50)	57,50 \pm 21,92	2
		Dentro	78,50 (23,50)	78,42 \pm 20,84	14
DLCO/CPT (mL/min/mmHg/L)	Sem-DA1AT	Fora	1, 90(1,00)	1,90 \pm 1,42	2
		Dentro	2,96 (1,47)	2,80 \pm 1,03	19
	DA1AT	Fora	1,39 (0,27)	1,39 \pm 0,39	2
		Dentro	2,28 (1,33)	2,29 \pm 0,95	14

5.9 Risco Relativo

As tabelas 5.9, 5.10 , 5.11 e 5.12 apresentam os valores utilizados para o cálculo do risco relativo baseado no número de pacientes dos grupos Sem-DA1AT e DA1AT que ficaram dentro ou fora do intervalo compreendido pela amplitude máxima das curvas de volume versus MTP dos indivíduos do grupo Controle no percentuais 3, 15, 50, 85 e 97%, respectivamente

Considerando o percentil 3, o risco relativo de um paciente que possui deficiência enzima de alfa1-antitripsina estar fora do intervalo dos controles é 1,53 maior em relação a um indivíduo que não possua tal deficiência. Para os percentis 15, 50, 85 e 97, os riscos relativos de um paciente pertencente ao grupo DA1AT estar fora

do limite inferior das curvas de volume versus MTP dos sujeitos Controle são 1,83, 1,75, 1,32 e 1,31 maiores que o risco de um paciente do grupo Sem-DA1AT, respectivamente.

Tabela 5.9: Risco relativo dos pacientes dos grupos DA1AT e Sem-DA1AT em relação ao percentil 3 do limite inferior das curvas volume versus MTP dos indivíduos do grupo Controle.

	Fora do Intervalo	Dentro do Intervalo
DA1AT	14	2
Sem-DA1AT	12	9

$$R_1 = a / (a + b) = 14 / (14 + 2) = 0,875$$

$$R_2 = c / (c + d) = 12 / (12 + 9) = 0,571$$

$$\text{Risco Relativo} = R_1/R_2 = 0,875 / 0,571 = \mathbf{1,53}$$

Tabela 5.10: Risco relativo dos pacientes dos grupos DA1AT e Sem-DA1AT em relação ao percentil 15 do limite inferior das curvas volume versus MTP dos indivíduos do grupo Controle.

	Fora do Intervalo	Dentro do Intervalo
DA1AT	14	2
Sem-DA1AT	10	11

$$R_1 = a / (a + b) = 14 / (14 + 2) = 0,875$$

$$R_2 = c / (c + d) = 10 / (10 + 11) = 0,476$$

$$\text{Risco Relativo} = R_1/R_2 = 0,875 / 0,476 = \mathbf{1,83}$$

Tabela 5.11: Risco relativo dos pacientes dos grupos DA1AT e Sem-DA1AT em relação ao percentil 85 do limite inferior das curvas volume versus MTP dos indivíduos do grupo Controle.

	Fora do Intervalo	Dentro do Intervalo
DA1AT	3	13
Sem-DA1AT	3	18

$$R_1 = a / (a + b) = 3 / (3 + 13) = 0,187$$

$$R_2 = c / (c + d) = 3 / (3 + 18) = 0,142$$

$$\text{Risco Relativo} = R_1/R_2 = 0,187 / 0,142 = \mathbf{1,32}$$

Tabela 5.12: Risco relativo dos pacientes dos grupos DA1AT e Sem-DA1AT em relação ao percentil 97 do limite inferior das curvas volume versus MTP dos indivíduos do grupo Controle.

	Fora do Intervalo	Dentro do Intervalo
DA1AT	2	14
Sem-DA1AT	2	19

$$R_1 = a / (a + b) = 2 / (2 + 14) = 0,125$$

$$R_2 = c / (c + d) = 2 / (2 + 19) = 0,095$$

$$\text{Risco Relativo} = R_1/R_2 = 0,125 / 0,095 = 1,31$$

5.10 Software para análise quantitativa de imagens de TC de tórax

Nesta seção serão apresentados os principais recursos oferecidos pelo programa de computador criado durante o desenvolvimento do presente estudo. A Figura 5.31 apresenta a interface principal do programa após o carregamento de uma imagem de TC e sua respectiva máscara de segmentação.



Figura 5.31: Interface principal do software desenvolvido no presente trabalho. Ao centro a visão transversal de um corte do registro da tomografia computadorizada de tórax de um paciente do grupo Controle. Em verde é apresentada a máscara que separa o parênquima das outras estruturas.

Nesta mesma interface, existe um painel lateral à esquerda que oferece os recursos para ajustes e configurações da imagem, bem como da máscara. Nesta parte da

interface, o usuário pode ajustar a largura da janela, indicando qual faixa de voxels, em UH, se deseja visualizar e ponto central da janela, que altera o ponto médio da faixa de voxels visualizados. Também é possível escolher faixas e centros de janela típicos de visualizações de tórax pré definidos, entre eles: pulmão (faixa de janela: 1500 / centro da janela: -600), ossos (faixa de janela: 1800 / centro da janela: 400), mediastino (faixa de janela: 350 / centro da janela: 50) e tecido mole (faixa de janela: 250 / centro da janela: 50). O usuário também pode selecionar a orientação da imagem, com as opções: transversal (Figura 5.31), sagital e coronal (Figura 5.32). Também é possível fazer ajustes na cor e transparência da máscara de segmentação. A Figura 5.32 apresenta outra imagem da interface principal do programa com orientação coronal e cor da máscara alterada para marrom.



Figura 5.32: Interface principal do software desenvolvido no presente trabalho. Ao centro a visão coronal de um corte do registro da tomografia computadorizada de tórax de um paciente do grupo Controle. Em marrom é apresentada a máscara que separa o parênquima das outras estruturas.

Ainda no painel lateral, estão presentes algumas informações sobre o paciente analisado extraídas dos metadados da imagem, como nome do paciente (na figura está substituído por * afim de preservar a identidade do paciente), sua idade, descrição do estudo – descrição feita pelo operador do tomógrafo durante o processo de registro da imagem, descrição da série – anotações referentes à imagem coletada, espessura de cada corte, espaçamento entre os cortes, as dimensões da imagem, informando altura, largura e número de cortes e o resultado do cálculo do volume do voxel.

O último nível do painel à esquerda apresenta o estado atual do programa.

Quando o retângulo está verde e, conseqüentemente, acompanhado da palavra *Ready* (em português “pronto”), o programa está liberado para interação com usuário. Caso o retângulo esteja vermelho, algum tipo de processamento está sendo feito, como por exemplo: importação das imagens ou análise quantitativa da imagem.

As opções de rescalonamento das imagens estão apresentadas na Figura 5.33. Nesta tela o usuário pode escolher entre escalonar os voxels com os valores de inclinação e intercepto presentes nos metadados da imagem, que por sua vez são fornecidos pelo tomógrafo em que o registro da imagem foi feito. Além do rescalonamento pelas informações contidas nos metadados, o programa permite que dois círculos que contenham a área de interesse sejam posicionados na imagem (Figura 5.33). Os valores médios dos voxels calculados dentro dos círculos azul, responsável pela amostragem dos voxels que são em maioria constituídos de ar, e vermelho, responsável por amostrar os voxels presentes na aorta descendente e contendo mistura de tecido e sangue, são posicionados no eixo cartesiano em função dos valores -1000 e 50, respectivamente. A partir da reta formada por estes quatro valores (média dos voxels contendo ar, média dos voxels contendo sangue e tecido, -1000 e 50), são calculados a inclinação e o intercepto para o rescalonamento. Vale ressaltar que, diferente do apresentado na Figura 5.33, os círculos de rescalonamento podem ser posicionados em cortes distintos.

O usuário também pode escolher a opção de fornecer a inclinação e o intercepto manualmente, que podem ter sido extraídos, por exemplo, de uma calibração feita por meio de imagens de modelos com densidade de ar e água conhecidos.

As Figuras 5.34, 5.35 e 5.36 apresentam os resultados das principais análises feitas pelo programa desenvolvido no presente trabalho. Com relação a visualização dos resultados, o usuário pode selecionar a opção para apresentação da distribuição da massa do tecido pulmonar em função da densidade em UH (Figura 5.34), visualizar a distribuição do volume dos voxels em função da densidade também em UH ou visualizar o volume cumulativo percentual em função da massa do tecido pulmonar cumulativa, curva usada para o cálculo dos índices propostos no presente trabalho. Ainda na Figura 5.34, estão apresentados os valores dos índices M_3 , M_{15} , M_{50} , M_{50c} , M_{85c} e M_{97c} , bem como os valores dos parâmetros do ajuste monoexponencial V_f , V_Δ e τ_m .

Na Figura 5.35, são apresentados a distribuição de massa do tecido pulmonar em função da densidade dos voxels em UH utilizada para o cálculo dos índices divididos nas regiões clássicas: hiperinsufladas, normalmente aerada, pobremente aerada e não aerada. Além da curva da distribuição da massa do tecido pulmonar ou da curva de volume pulmonar em função da densidade dos voxels, a interface apresenta as massas e volumes de cada um dos compartimentos supracitados em valores absolutos

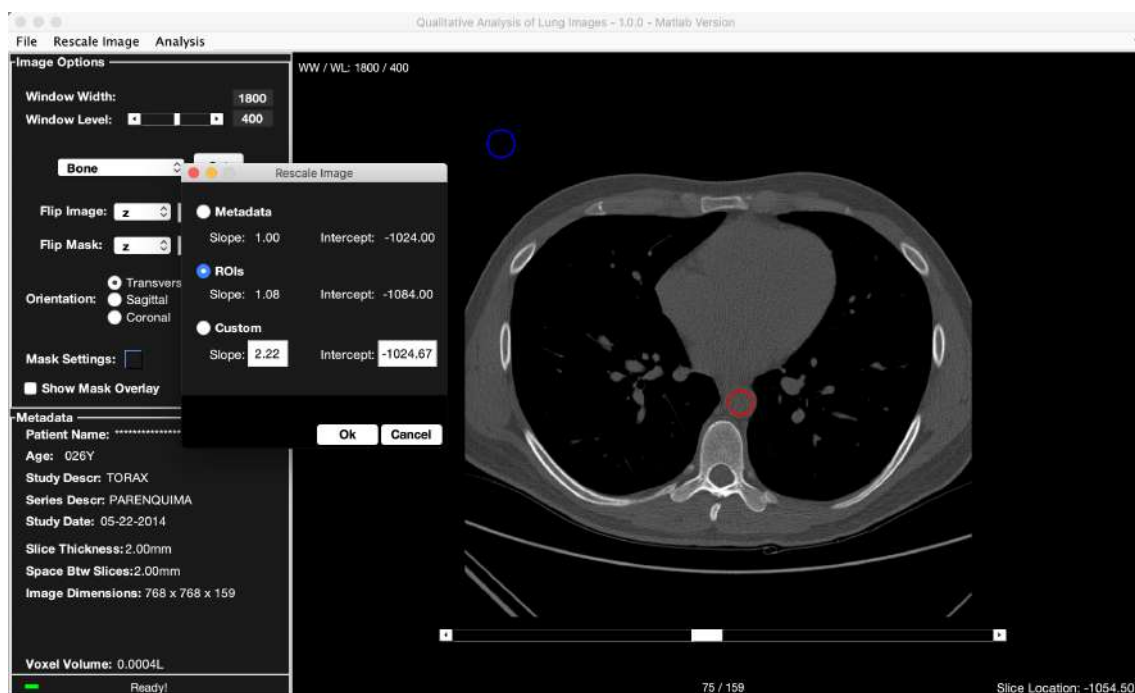


Figura 5.33: Interface principal do software desenvolvido no presente trabalho juntamente com a janela de diálogo que contém as opções de rescalonamento dos voxels. O círculo azul representa a área de amostragem de conteúdo com ar e o círculo vermelho representa a área de amostragem da aorta descendente.

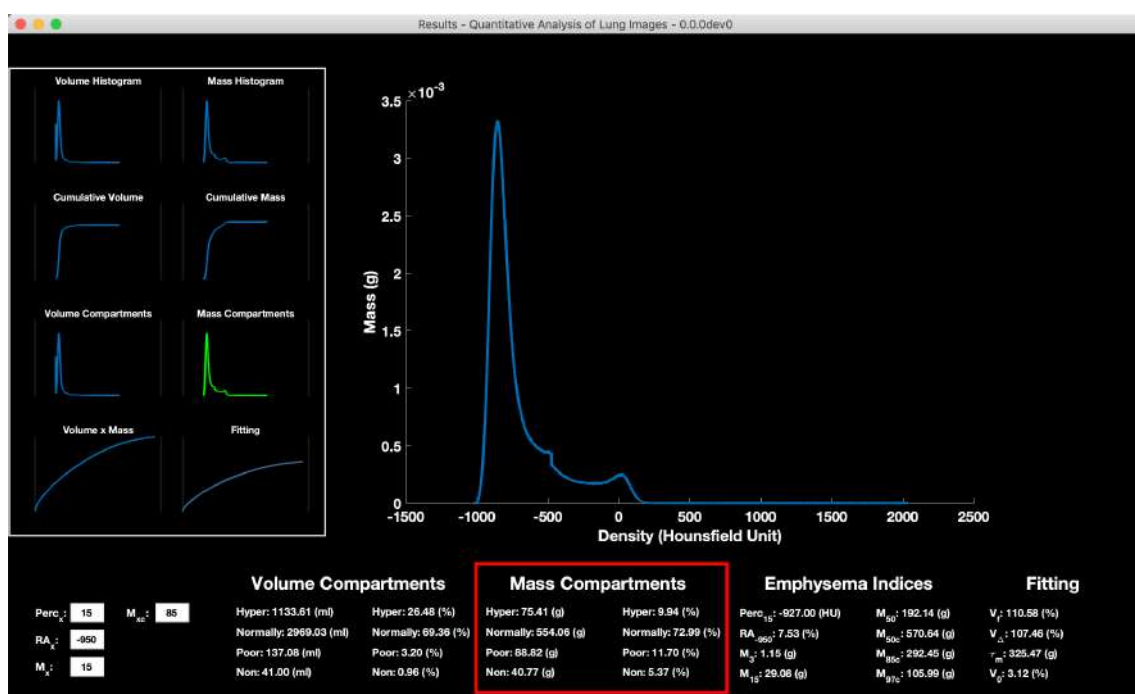


Figura 5.34: Interface principal do software desenvolvido no presente trabalho juntamente com distribuição de massa e os índices derivados desta curvas destacados no retângulo vermelho.

e percentuais.

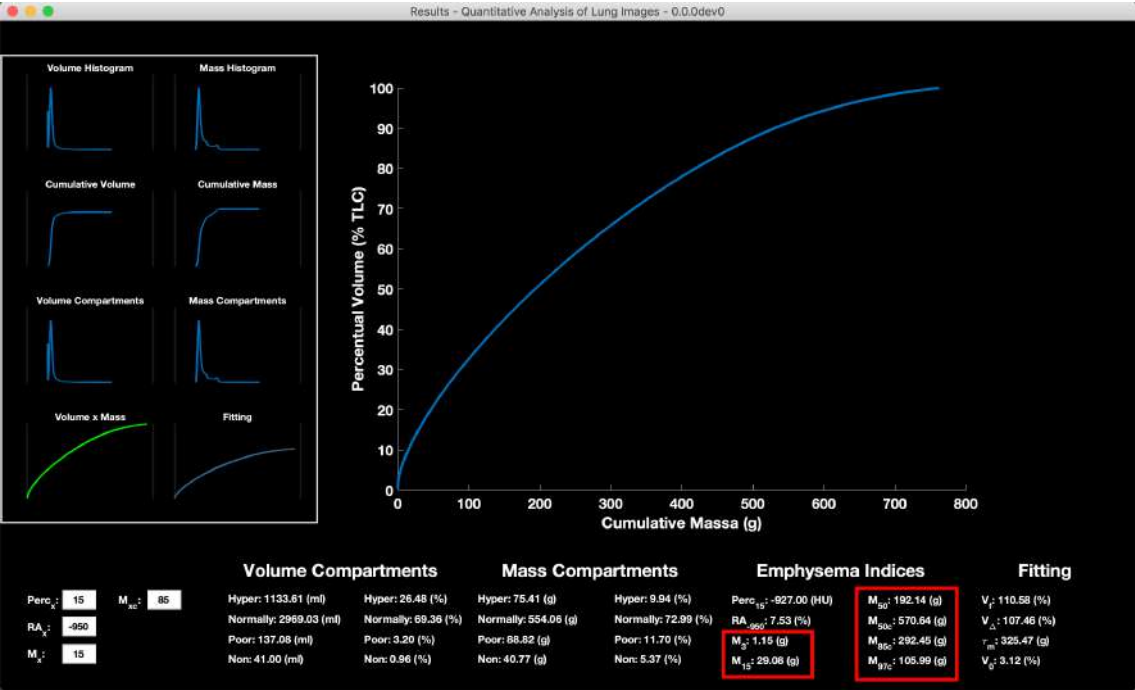


Figura 5.35: Interface principal do software desenvolvido no presente trabalho juntamente com a curva de volume versus MTP com destaque dos resultados extraídos desta curva no retângulo vermelho.

A Figura 5.36 apresenta a curva necessária para o cálculo dos índices Perc_X e AR_X, bem como os resultados dos índices propriamente ditos. Nesta interface, o usuário pode alterar os limiares dos índices para obter diferentes resultados.

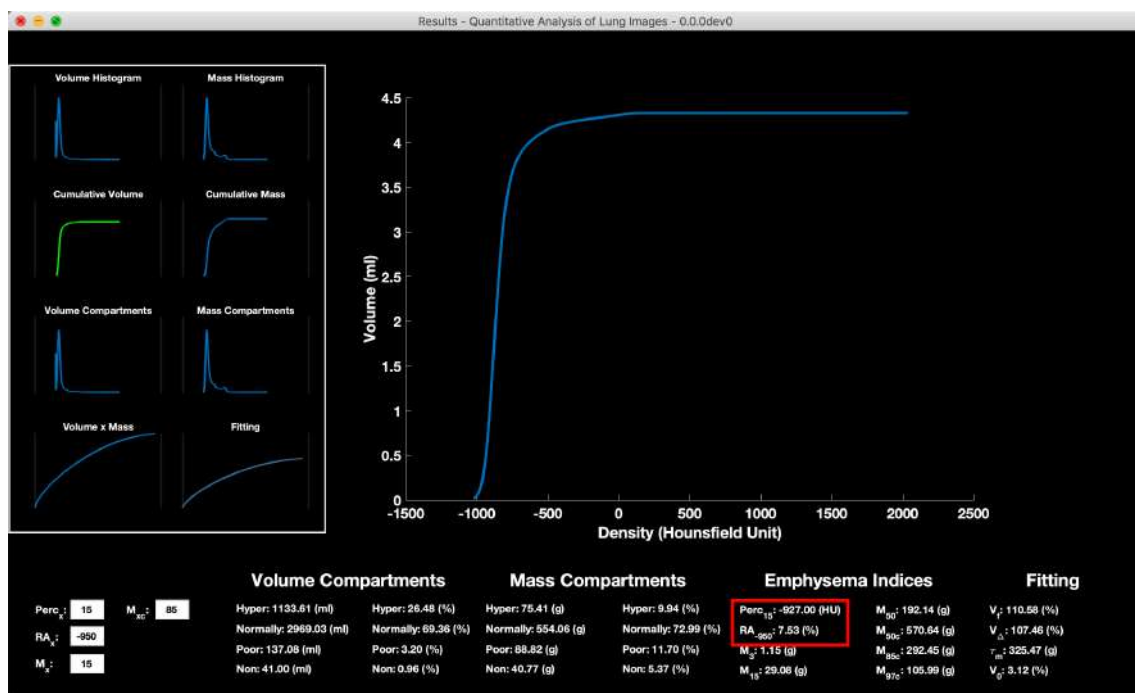


Figura 5.36: Interface principal do software desenvolvido no presente trabalho juntamente com a curva de volume cumulativo em função da densidade em UH e os índices Perc_X e AR_X extraídos desta curva.

Capítulo 6

Discussão

Como exposto anteriormente, o objetivo principal do presente estudo foi empregar o cálculo da massa do tecido pulmonar feito a partir de imagens de TC de tórax como índice de avaliação do grau de destruição do parênquima pulmonar e avaliação do remodelamento da matriz extra celular com consequente processo de fibrose em pacientes com enfisema por consumo de tabaco e por deficiência da enzima A1AT e comparar os resultados com indivíduos saudáveis. Além da comparação da massa do tecido pulmonar entre os grupos de pacientes com enfisema e indivíduos saudáveis, as seções seguintes apresentarão comentários sobre a associação do índice apresentado neste estudo com variáveis extraídas dos TFP, a possibilidade de parametrização da curva de volume cumulativo percentual em função da soma cumulativa da massa pulmonar por meio do ajuste não linear de uma equação monoexponencial, a proposição de um método de correção da variação do índice devido a variação do volume pulmonar a partir do ajuste monoexponencial mencionado e descrição estatística dos índices oriundos dos TFP de pacientes com enfisema em relação a distribuição dos parâmetros extraídos do ajuste da curva monoexponencial nos indivíduos do grupo Controle.

6.1 Massa do tecido pulmonar como índice de avaliação do enfisema pulmonar

O principal resultado do presente estudo em relação a este tópico sugere que o cálculo da massa do tecido pulmonar associada a um dado percentual do volume pulmonar total utilizando tanto informações das regiões de baixa atenuação quanto das regiões de alta atenuação dos raios X permitiu a quantificação do grau de destruição do parênquima pulmonar e do processo de fibrose causados pelo enfisema, respectivamente.

6.1.1 Avaliação do grau de destruição causada pelo enfisema pulmonar

O cálculo dos índices M_3 , M_{15} e M_{50} utilizando toda extensão do parênquima pulmonar, bem como as porções contendo aproximadamente um terço do número de cortes da imagem da TC permitiu a avaliação do grau de destruição do parênquima pulmonar causada pelo enfisema, tanto de forma global, quanto de forma local. Desta forma, os índices foram capazes de informar a saúde pulmonar de forma global e em qual porção dos pulmões houve maior perda de massa do tecido pulmonar em comparação aos indivíduos saudáveis.

A começar pela avaliação global, os pacientes dos grupos Sem-DA1AT e DA1AT apresentaram menor quantidade massa medidas pelos índices M_3 e M_{15} . O grupo de pacientes com DA1AT apresentou massa ainda menor que o grupo dos pacientes do grupo Sem-DA1AT. Quando observamos o índice M_{50} , a diferença entre os grupos Sem-DA1AT e Controle deixa de existir. A contabilização de regiões de maior atenuação na avaliação da destruição causada pelo enfisema, como é feita no índice M_{50} em comparação aos índices M_3 e M_{15} , parece sobrepujar o efeito de deslocamento dos voxels para regiões de baixa densidade causado pelo enfisema. Em outras palavras, a inclusão de voxels mais densos no cálculo da massa do tecido pulmonar faz com que os efeitos da destruição do parênquima sejam escondidos pela massa de regiões não afetadas. Tal resultado parece natural se observarmos que não houve diferenças significativas na comparação da massa total dos pulmões entre os grupos doentes e os indivíduos saudáveis. Outra forma de entender a falta de diferença entre os grupos quando utilizamos uma maior quantidade de voxels para cálculo dos índices é olharmos para a limitação do índice baseado na média global dos voxels do parênquima [24]: utilizar uma faixa grande de densidade, seja no cálculo da massa pulmonar, seja no cálculo da média, ofusca a perda de massa que ocorre em baixas densidades.

Os resultados do presente estudo sugerem que para observamos redução da massa do tecido pulmonar contabilizando voxels de mais altas densidade o grau de enfisema do paciente deve estar bem avançado. O resultados observados no presente trabalho vão de encontro aos encontrados pelo estudo de WASHKO *et al.* [2], que relataram massa pulmonar total reduzida em pacientes com enfisema mais avançado.

Por outro lado, se olharmos para os resultados obtidos com o índice M_3 , podemos notar um efeito análogo ao encontrado com o índice M_{50} , porém oposto. Apesar de mostrar que houve diferença entre os grupos do presente estudo, boa parte dos pacientes dos grupos com enfisema, cerca de 33% do grupo Sem-DA1AT e 75% do grupo DA1AT apresentaram M_3 igual a zero. Apesar de se esperar que um indivíduo com índice M_3 igual a zero esteja em estágio avançado da doença, tal

característica pode impedir que se avalie a progressão do quadro de enfisema deste paciente, uma vez que o índice não pode assumir valores negativos. Este efeito é similar ao encontrado com índice AR_X [24]. Dependendo do valor do limiar em UH escolhido, o percentual resultante é igual a zero. Resultados iguais a zero nos índices de massa do presente estudo que utilizam pequenos valores de percentual do volume pulmonar total, como por exemplo 3%, se devem a escolha da maneira do cálculo do volume e da massa dos pulmões neste estudo. Como apresentado no capítulo materiais e métodos, a massa do tecido pulmonar dos voxels com densidade menores que -1000 UH foram consideradas iguais a zero, enquanto estes mesmos voxels contribuíram para o cálculo do volume. Desta forma, na faixa de densidade menor que -1000 UH houve contabilização de volume sem acréscimo no valor da massa do tecido pulmonar. Pelo exposto, ao contrário do M_{50} , escolher valores pequenos do percentual do volume total para cálculo da massa pulmonar parece ser uma melhor estratégia nos casos de enfisema que estão em estágios iniciais.

A escolha dos valores de 3%, 15% e 50% do volume pulmonar total para o cálculo da massa do tecido pulmonar foi feita na tentativa de representar uma região mediana (50%) e regiões distantes em 1 (15%) e 2 desvios-padrão do ponto central da distribuição dos voxels do parênquima, e assim mostrar a influência da escolha do percentual do volume no cálculo da massa do tecido pulmonar sobre os resultados. Nos sujeitos do presente estudo, a escolha de 15% do volume total foi a que melhor refletiu as características esperadas do enfisema causado por deficiência de A1AT e por consumo de tabaco.

Ao observamos a comparação do índice M_{15} de forma global, ou seja, considerando todo o parênquima, notamos que este índice refletiu a perda de massa do tecido pulmonar esperada nos pacientes com enfisema em relação ao grupo de indivíduos saudáveis, sendo que o grupo DA1AT apresentou ainda menor massa do tecido pulmonar que o grupo Sem-DA1AT, sugerindo que, neste estudo, os pacientes do grupo DA1AT apresentam estágio mais avançado do enfisema. O quadro mais grave, refletido por massa do tecido pulmonar reduzida, no grupo DA1AT pode ser explicado pelo fato da deficiência de A1AT corroborar o desequilíbrio protease-antiprotease, que por sua vez pode agravar a agressão às estruturas pulmonares e, somado a isso, apesar de apresentar uma carga tabágica mediana menor em comparação ao grupo Sem-DA1AT, treze dos dezesseis pacientes do grupo DA1AT também eram fumantes. Além disso, os resultados obtidos com o cálculo do índice M_{15} no terço basal dos pulmões revelam que o grupo dos pacientes com deficiência da enzima A1AT apresentam perda de massa mais acentuada nesta porção, haja vista a diferença significativa apresentada em relação aos grupos Controle e Sem-DA1AT e a falta de diferença estatística significativa ao compararmos estes dois grupos. Tal resultado vai ao encontro do esperado na literatura, uma vez que pacientes com deficiência de

A1AT tendem a apresentar enfisema do tipo panacinar, que por sua vez agride com mais ênfase a base dos pulmões [38].

Ainda considerando o índice M_{15} e seguindo para os terços médio e apical, os resultados também vão ao encontro do relatado na literatura. Os pacientes dos grupos Sem-DA1AT e DA1AT apresentam massa reduzida no terço médio em comparação ao grupo Controle, com maior perda no grupo DA1AT. Além disso, no terço apical, a perda de massa do grupo Sem-DA1AT se assemelha a perda do grupo DA1AT. Ambos apresentam massa do tecido pulmonar reduzida em relação ao grupo Controle, mas não há diferença entre os grupos com enfisema. Tal resultado pode ser explicado pelo fato do enfisema centroacinar, que tende a afetar com mais destaque a porção superior dos pulmões, ser típico do consumo de tabaco [80].

No presente trabalho, as comparações da massa do tecido pulmonar das regiões de baixa atenuação entre os grupos de pacientes com enfisema e indivíduos saudáveis foram feitas utilizando 3%, 15% e 50% do volume pulmonar total. Entretanto, baseado nas limitações dos índices M_3 e M_{50} apresentadas nos parágrafos anteriores, apenas o índice M_{15} foi considerado na análise de correlação com os TFP e com os índices $Perc_{15}$ e AR_{950} . Talvez uma abordagem similar à feita no trabalho de DIRKSEN *et al.* [56], que avaliou uma faixa de valores como possíveis limiares do índice $Perc_X$ e que revelou que este índice é mais estável entre os valores de limiar 10 e 20, possa ajudar a identificar o melhor valor do percentual do volume pulmonar total no qual devemos calcular a massa do tecido pulmonar associada, e assim sugerindo o valor de X do índice M_X a ser usado.

6.1.2 Avaliação do grau de fibrose causada pelo enfisema pulmonar

Os índices $Perc_{15}$ e AR_{950} , utilizados largamente na literatura para avaliar as consequências do enfisema, olham exclusivamente para as regiões de baixa atenuação. Por definição, o índice AR_{950} considera apenas os voxels abaixo de -950 UH e o índice $Perc_{15}$ contabiliza os voxels que estão abaixo do limiar de aproximadamente -800 UH, dependendo da gravidade do enfisema. Por muito tempo, esta foi a maneira principal de se avaliar o grau e progressão do enfisema a partir de imagens de TC de tórax. Entretanto, recentemente os trabalhos de WASHKO *et al.* [2] e de HOFFMAN e NEWELL [13] começaram a se debruçar no estudo do comportamento bifásico do enfisema, causado principalmente pelo remodelamento da matriz extracelular [5]. No estudo de WASHKO *et al.* [2] a massa do tecido pulmonar total foi utilizada para comparação entre os pacientes com diferentes níveis de DPOC e os resultados mostraram que a despeito da expectativa do processo de fibrose aumentar a massa total [50], os pacientes mais graves apresentaram massa do tecido

pulmonar reduzida. É possível que a redução da massa pulmonar total encontrada nos pacientes com DPOC mais graves tenha ocorrido pelo sobrepujamento da perda do tecido em regiões de baixa atenuação sobre o aumento do tecido em altas densidades causado pelo remodelamento, causando no fim das contas, redução da massa total. No presente estudo, a massa pulmonar total entre os indivíduos dos grupos Controle, Sem-DA1AT e DA1AT não foi diferente. Dado que os pacientes do grupo Sem-DA1AT e DA1AT apresentaram massa reduzida nas regiões de baixa atenuação em comparação ao grupo Controle, refletida pelos índices M_X , e que o grupo dos pacientes com deficiência de A1AT apresentaram massa ainda menor em comparação ao grupo dos pacientes com enfisema Sem-DA1AT era de se esperar que a massa total também estivesse reduzida, tal como apresentado no trabalho de WASHKO *et al.* [2].

Se existe redução da massa em regiões de baixa atenuação e a massa pulmonar total é similar entre os grupos, é razoável esperar que tenha ocorrido um aumento da massa do tecido pulmonar nas regiões de alta atenuação dos raios X. Tal expectativa é apoiada pelos resultados encontrados no presente estudo com os índices M_{85c} e M_{97c} , que refletem a massa do tecido pulmonar de alta densidade. Os pacientes do grupo DA1AT apresentaram maiores valores do índice M_{85c} em comparação ao grupo Controle, quando toda extensão do parênquima pulmonar e o terço apical foram considerados. No terço basal, tanto o grupo Sem-DA1AT, quanto o grupo DA1AT apresentaram massa aumentada em relação ao grupo dos indivíduos saudáveis.

Apesar de no presente trabalho não ter sido encontrada correlação entre os índices de M_X e M_{Xc} , se nos basearmos no fato de que os pacientes do grupo DA1AT apresentam enfisema em estado mais avançado, haja vista que é grupo com menor massa do tecido pulmonar nas regiões de densidade típicas da destruição causada pelo enfisema em comparação aos outros dois grupos avaliados neste estudo, podemos especular que a maior agressão sofrida pelo parênquima pulmonar dos pacientes do grupo DA1AT pode refletir na maior atividade de cicatrização do tecido pulmonar, gerando assim maior deposição de tecido de alta densidade e surgimento de regiões com fibrose [81]. Tal associação pode ser a causa da massa do tecido pulmonar de alta densidade aumentada, refletida pelos índices M_{85c} e M_{97c} , observada no grupo dos pacientes com deficiência da enzima A1AT.

Resultados semelhantes foram encontrados com o índice M_{97c} , com a diferença que na porção apical dos pulmões houve diferença entre os grupos Sem-DA1AT e DA1AT. Baseado nesta diferença, talvez possamos assumir que, ao contrário do índice M_3 , o índice M_{97c} , seja uma melhor estratégia para avaliar pacientes com enfisema em estágios mais avançados quando o objetivo é avaliar o grau de deposição de tecidos de alta densidade nos pulmões.

Uma hipótese para que a diferença entre os resultados do presente estudo e os

estudo de WASHKO *et al.* [2] com relação a massa pulmonar total tenha ocorrido pelo uso de equações de cálculo da massa pulmonar ligeiramente diferentes [82, 83]. A seguir são apresentadas ambas as equações:

$$Massa_{(g)} = \frac{(UH - UH_e)}{(UH_a - UH_e)} \cdot N_{UH} \cdot V_{voxel} \cdot 1,04 g \cdot cm^{-3} \quad (6.1)$$

onde $M_{(UH)}$ á a massa em gramas do tecido pulmonar associada a uma densidade em Unidades Hounsfield; UH é o respectivo valor de densidade em Unidades Hounsfield; UH_e é o valor médio da ROI de calibração extracorpórea em UH ; UH_a é o valor médio da ROI de calibração da aorta em UH ; N_{UH} é a quantidade de voxels com densidade UH presentes no parênquima e V_{voxel} é o volume de um único voxel.

$$Massa_{(g)} = \frac{(UH + 1024)}{1024} \cdot V_{voxel} \cdot N_{UH} \quad (6.2)$$

onde $M_{(UH)}$ á a massa em gramas do tecido pulmonar associada a uma densidade em Unidades Hounsfield; UH é o respectivo valor de densidade em Unidades Hounsfield; N_{UH} é a quantidade de voxels com densidade UH presentes no parênquima e V_{voxel} é o volume de um único voxel.

De fato, se calcularmos o valor da massa de um único voxel, por exemplo, de densidade -900 com ambas as equações, os resultados serão os seguintes:

Utilizando a equação empregada no presente estudo 6.1, considerando os valores de UH_e e UH_a iguais a -1000 e 50, respectivamente, temos:

$$\begin{aligned} Massa_{(g)} &= \frac{(-900 - (-1000))}{(50 - (-1000))} \cdot 1 \cdot V_{voxel} \cdot 1,04 \\ Massa_{(g)} &= \frac{100}{1050} \cdot V_{voxel} \cdot 1,04 \approx 0,0990 \cdot V_{voxel} \end{aligned} \quad (6.3)$$

Por meio da equação (6.2) utilizada WASHKO *et al.* [2], temos:

$$\begin{aligned} Massa_{(g)} &= \frac{(-900 + 1024)}{1024} \cdot 1 \cdot V_{voxel} \\ Massa_{(g)} &= \frac{124}{1024} \cdot V_{voxel} \approx 0,1211 \cdot V_{voxel} \end{aligned} \quad (6.4)$$

Como o volume do voxel é uma constante compartilhada entre ambas as equações, podemos deixá-lo indefinido. Pelo resultado do exemplo acima e pelas curvas de distribuição da massa do tecido pulmonar de um indivíduo do presente estudo feito por ambas as equações (Figura 6.1), podemos notar que as equações produzem valores de massa diferentes.

Na Tabela 6.1 são apresentados os valores de massa pulmonar total calculados

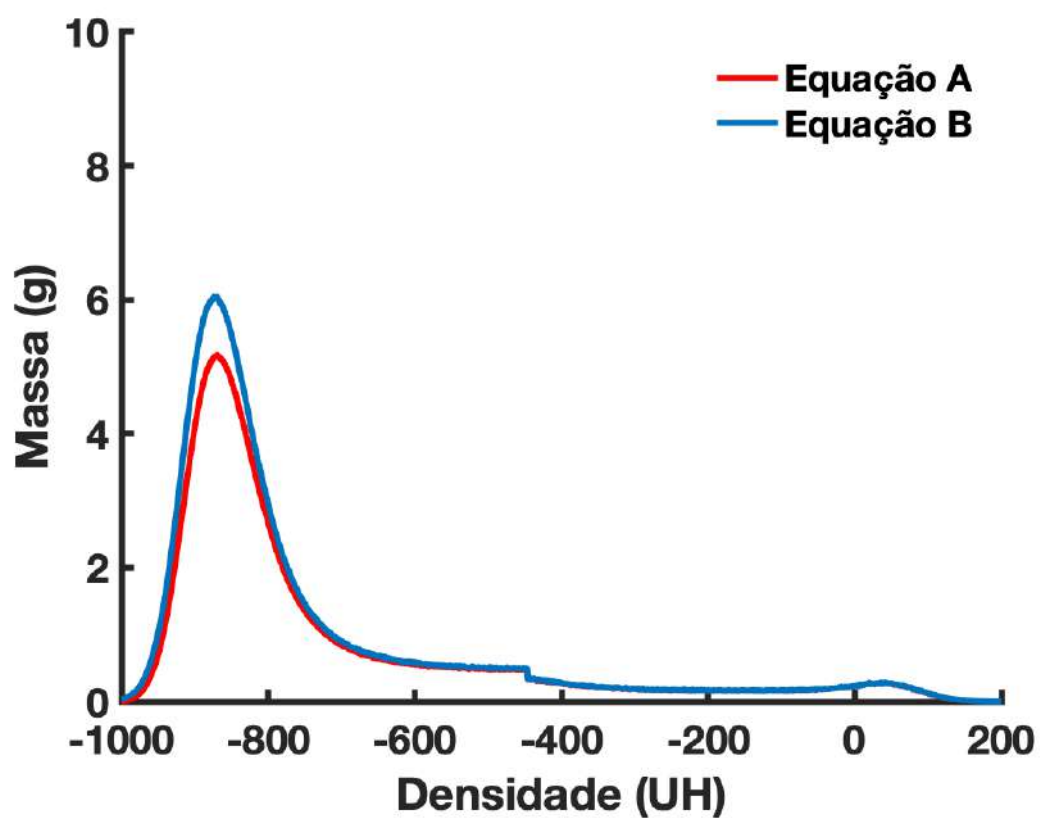


Figura 6.1: Distribuição da massa do tecido pulmonar de um indivíduo do presente estudo calculada por meio das Equações 6.1 (utilizada neste estudo - Equação A) e 6.2 (utilizada no trabalho de WASHKO *et al.* [2] - Equação B).

a partir da equação utilizada no trabalho de WASHKO *et al.* [2]. Apesar de haver divergência nos valores resultantes, o resultado do teste estatístico de comparação dos grupos permanece consistente. Não houve diferença significativa na massa total do tecido pulmonar entre os grupos Controle, Sem-DA1AT e DA1AT.

Tabela 6.1: Comparação da massa pulmonar total entre os grupos calculada pela Equação 6.2 utilizada no trabalho de WASHKO *et al.* [2]

	Controle	Sem-DA1AT	DA1AT
Massa Total (g)	886,95 (6,54)	891,42 (0,06)	899,29 (3,82)

Outro fator que pode ter exercido influência na divergência dos resultados é o uso de algoritmos de reconstrução da imagem diferentes [84]. Estes algoritmos, também conhecidos como *Kernels* de reconstrução, são basicamente filtros que realçam ou atenuam determinadas regiões de atenuação da imagem de TC baseados no objetivo do avaliador. Este passo do processamento pode exercer influência importante nos resultados da análise densitovolumétrica de imagens de TC dos pulmões [84, 85]. Infelizmente, as características de como os filtros operam não são transparentes e variam entre os fabricantes dos escâneres, impedindo a comparação mais minuciosa dos resultados.

Os resultados do presente estudo relativos à massa do tecido pulmonar calculada a partir de voxels de alta densidade sugerem que a abordagem de olhar para o complemento da massa pode trazer informações complementares e importantes sobre o curso natural do enfisema e também parece ser uma melhor abordagem para avaliar o comportamento bifásico do enfisema pulmonar ao invés de calcularmos a massa pulmonar total.

6.1.3 Influência da idade sobre o índices calculados a partir da MTP

Apesar do efeito do envelhecimento sobre a saúde dos pulmões ainda não estar completamente elucidado, um conjunto de estudos sugere que mudanças fisiológicas e morfológicas devido à perda do recuo elástico dos alvéolos e das vias aéreas com aumento dos espaços aéreos [86–90], inclusive com alterações observadas a partir de imagens de TC [89, 90]. Os resultados dos estudos de COPLEY *et al.* [87] mostraram que quase não há associação entre idade e os índices AR_{910} e AR_{950} , indicadores de aumento de volume em regiões típicas de enfisema. Entretanto, estudos observaram, a partir de imagens de TC, aumento da proporção de voxels com densidades próximas a -1000UH, resultado atribuído ao aumento dos espaços aéreos no parênquima pulmonar. Tal comportamento, embora apresente características dis-

tintas ao enfisema observado em fumantes e indivíduos com DA1AT, foi nomeado enfisema senil[91].

No presente estudo, como pode ser visto na Tabela 5.1, os indivíduos do grupo Controle possuem idade significativamente inferior aos pacientes dos grupos Sem-DA1AT e DA1AT, sendo a diferença no valor mediano superior a 20 anos. Tal diferença pode ser uma variável de confusão nos resultados e pode levantar a questão se a diferença encontrada entre grupos em relação a MTP medida pelos índices M_3 e M_{15} é devido ao fato dos sujeitos do grupo Controle serem mais jovens, haja visto os efeitos do envelhecimentos citados no parágrafo anterior. Para enriquecer a discussão sobre o efeito da idade nos índices desenvolvidos no presente estudo, a seguinte análise foi conduzida: o grupo Controle foi dividido em dois a partir da mediana da idade dos indivíduos que compõem este grupo. Desta forma, os sujeitos com idade inferior ou igual a mediana da idade formaram o grupo de jovens e os demais formaram o grupo de meia-idade. A mediana da idade foi de 34 anos e dos 27 indivíduos do grupo Controle original, 15 foram alocados no grupo dos sujeitos jovens, com idade mediana de 26 anos, e os outros 12 indivíduos foram alocados no grupo de meia-idade, com idade mediana de 50,5 anos.

Na Figura 6.3 observa-se diferença estatisticamente significativa foi encontrada ao compararmos o índice M_{15} entre o grupo de jovens e o grupo de meia-idade (43,04 g (18,14 g) vs 28,21 g (10,98 g) - $p=0,021$). Ou seja, menor MTP foi encontrada nos indivíduos do grupo de meia-idade em comparação ao grupo de jovens nos 15% do VPT com menor densidade. Além disso, não houve diferença entre o M_{15} dos sujeitos do grupo de meia-idade e o grupo Sem-DA1AT (28,21 g (10,98 g) vs 25,17 g (22,66 g - $p=0,151$)). Já em comparação ao grupo DA1AT, o grupo de indivíduos de meia-idade apresentou MTP medida pelo M_{15} superior (28,21 g (10,98 g) vs 10,04 g (13,64 g) - $p<0,001$). Outro resultado interessante ocorre quando utilizamos o índice M_3 para compararmos os grupos de jovens e meia-idade e meia-idade e Sem-DA1AT. Diferença estatisticamente significativa é encontrada entre os grupos de jovens e indivíduos de meia-idade (3,76 g (3,18 g) vs 1,70g (1,72 g) - $p=0,041$) e meia-idade e Sem-DA1AT (1,70 g (1,72 g) vs 0,30 g (2,42 g - $p=0,030$) quando a MPT associada aos 3% do VPT de menor densidade é utilizada. Tais resultados vão ao encontro da discussão apresentada na seção 6.1.1, que sugere a utilização de limiares de volume pulmonar menores, como por exemplo no índice M_3 para avaliação de enfisema em estágios iniciais. No contexto do envelhecimento, o índice M_3 foi capaz de indicar o quadro de pior saúde dos pulmões dos pacientes Sem-DA1AT, também indicado por valores reduzidos dos índices derivados dos TFPs (Tabela 6.2 - Figura 6.4), em relação ao grupo de meia-idade saudáveis, indicando que o M_3 é mais sensível a pequenas variações da perda de MTP e talvez mais indicado para avaliações feitas em indivíduos com idade mais avançada e que o

limiar escolhido exerce influência importante sobre os resultados. É importante salientar que a MTP reduzida do grupo DA1AT em relação ao grupo de meia-idade, medida pelos tanto pelo índice M_3 , quanto pelo M_{15} , sugere que a maior MTP do grupo Controle não se dá unicamente por ser um grupo mais jovem. Além disso, a despeito de ter apresentado valor p menor que 0,05, a correlação entre a idade e o índice M_{15} dos indivíduos que compõem o grupo Controle foi pequena (-0,39) (Figura 6.2).

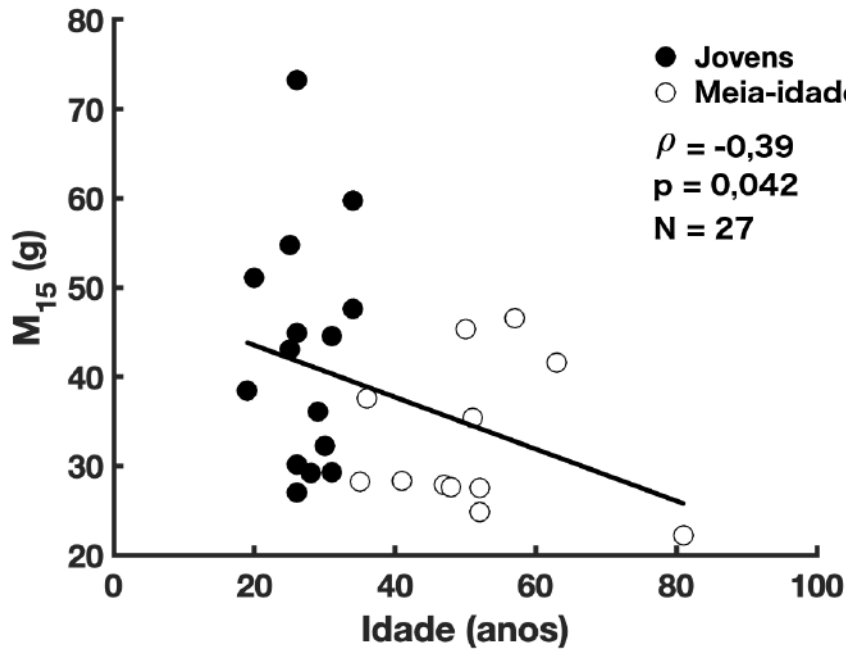


Figura 6.2: Correlação entre a idade e o índice M_{15} dos indivíduos Controle.

Na Tabela 6.2 são indicadas as características resumidas dos grupos Jovem, Meia-idade, Sem-DA1AT e DA1AT e as respectivas comparações dos índices. Embora o grupo dos indivíduos cuja idade foi maior que a mediana da idade do grupo Controle ter sido nomeado de Meia-idade, a idade mediana destes indivíduos não é tão avançada quanto a apresentada pelos indivíduos nos estudos que visam avaliar o efeito do envelhecimento nos pulmões [87, 90]. Seria interessante ter uma amostra de indivíduos com idade ainda mais avançada (>60 anos) para trazer mais informações sobre a perda de MTP em função da idade. Talvez com um grupo de indivíduos Controle que cubra uma faixa maior de idade possa-se observar uma correlação maior entre idade e os índices derivados da MTP. A diferença estatística observada na idade entre os grupos Jovem e Meia-idade se deve pelo fato dos sujeitos do grupo Jovem terem idade baixa e não pelo fato dos sujeitos do grupo dos indivíduos de meia-idade terem idade muito avançada. A diferença estatisticamente significativa da idade entre os grupos Controle, Sem-DA1AT e DA1AT é uma limitação do presente estudo. Grupos pareados em relação a idade poderia eliminar a esta variável de

confusão.

Tabela 6.2: Características resumidas dos grupos Jovem, Meia-idade, Sem-DA1AT e DA1AT.

	Jovens (N=15)	Meia-idade (N=12)	Sem-DA1AT (N=21)	DA1AT (N=16)
Idade (anos)	26,00 (5,00)	50,50 (7,75)*	53,00 (10,25)*	60,00 (11,00)*
DLCO (%)	107,00 (19,00)	102,00 (22,75)	71,00 (30,00)*†	63,00 (36,75)*†
DLCO/VA (%)	107,00 (23,50)	110,00 (23,25)	85,00 (33,00)*†	76,00 (29,00)*†
VEF ₁ (%)	104,00 (10,00)	100,50 (11,25)	60,00 (23,00)*†	41,00 (21,50)*†
VEF ₁ / CVF	92,50 (13,35)	82,90 (7,77)*	52,72 (15,53)*†	42,70 (26,95)*†
M ₃	3,76 (3,18)	1,70 (1,72)*	0,30 (2,42)*†	0,16 (0,04)*†&
M ₁₅	43,04 (18,14)	28,31 (10,98)*	25,17 (22,66)*	10,04 (13,64)*†&

*Diferença significativa em relação ao grupo Jovem ($p < 0,05$);

†Diferença significativa em relação ao grupo Meia-idade ($p < 0,05$);

&Diferença significativa em relação ao grupo Sem-DA1AT ($p < 0,05$);

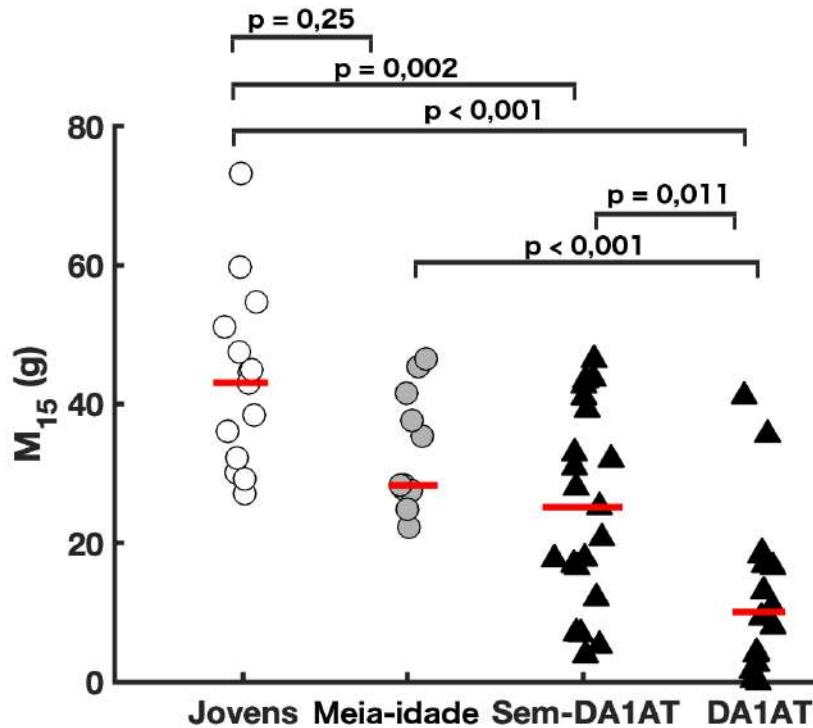


Figura 6.3: Comparação do índice M_{15} entre os grupos Jovens, Meia-idade, Sem-DA1AT e DA1AT

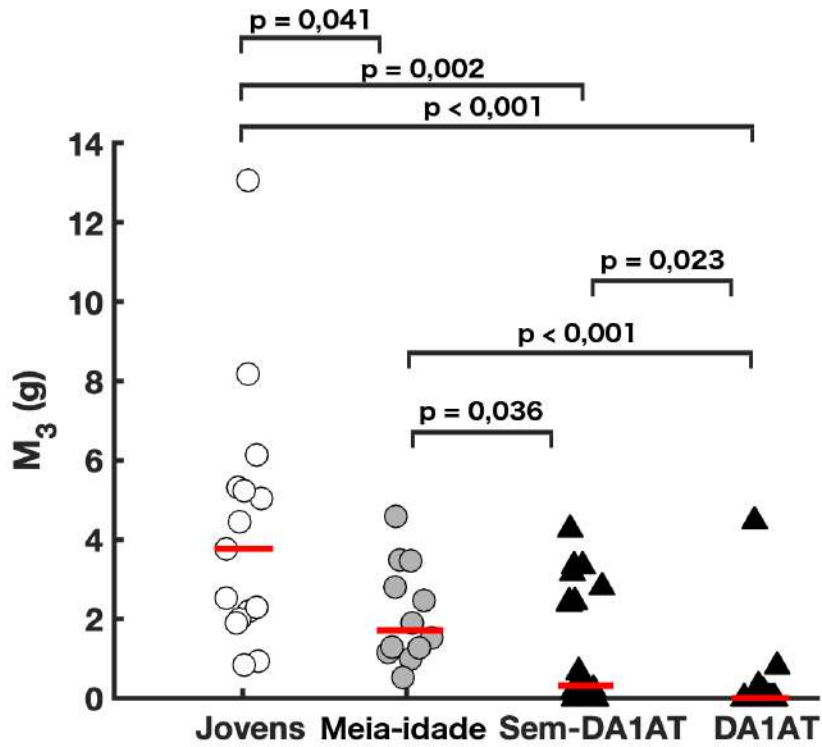


Figura 6.4: Comparação do índice M_3 entre os grupos Jovens, Meia-idade, Sem-DA1AT e DA1AT

6.1.4 Correlação do índice M_{15} com os índices $Perc_{15}$ e AR_{950}

Os resultados do teste de correlação de Spearman entre os índices M_{15} e $Perc_{15}$ e M_{15} e AR_{950} mostram que existe forte associação entre estes valores. Pelo fato do valor ρ da correlação entre M_{15} e $Perc_{15}$ ser de 0,93 e o valor ρ da correlação entre M_{15} e AR_{950} ser igual a -0,93, podemos considerar que, apesar de serem apresentados em unidades diferentes, o $Perc_{15}$ em UH e o AR_{950} em percentual, os índices citados trazem informações similares. Entretanto, desde que não sejam utilizados agentes de contraste, os voxels que representam o parênquima pulmonar compreendem células do epitélio alveolar e das pequenas vias aéreas e do endotélio capilar, bem como células intersticiais, como mastócitos, fibroblastos e matriz extracelular [4, 77]. Assim, o uso da massa do tecido pulmonar parece refletir melhor uma das características do enfisema, a perda do tecido do parênquima. Ainda seguindo esta linha de raciocínio, o estudo da massa pulmonar ao invés do volume e/ou contagem simples da quantidade de voxels por densidade pode trazer informações complementares e/ou mais ricas. Olhando em retrospectiva para estudos clássicos que utilizaram índices extraídos de imagens de TC de tórax para avaliar a gravidade do enfisema pulmonar [21, 24], é possível notar que a maioria destes estudos utilizou a distribuição de frequência dos voxels ou distribuição de frequência cumulativa dos

voxels para análise dos sujeitos. Mais recentemente, inclusive com interseção no período de desenvolvimento do presente trabalho, os estudos têm se dedicado em avaliar a MTP no enfisema [2, 13, 92] o que indica que os pesquisadores que se debruçam sobre este campo de pesquisa estão também percebendo a importância da avaliação da MTP nos casos de enfisema. Tal comportamento mostra a relevância do tema.

Apesar de parecer simples, outro fator que corrobora o uso da massa do tecido pulmonar para avaliação do enfisema é o fato do resultado ser expresso em gramas. Avaliar a progressão do enfisema a partir da redução de massa pulmonar parece ser mais intuitivo do que a observação da redução na densidade em UH, como medida pelo índice Perc_{15} ou aumento no percentual de voxels em uma determinada região, como refletida pelo índice AR_X . Por exemplo, se fizermos a análise dos terços basal, médio e apical a partir do índice M_X , podemos observar quanto de massa foi perdida em cada terço em relação aos pulmões de forma global ou avaliar qual terço apresentou maior perda ou preservação da massa do tecido pulmonar. Além disso, se somarmos os valores de MTP totais de cada terço exemplificado, obteremos o valor total de MTP dos pulmões. No caso dos índices Perc_{15} e AR_{950} , cada terço e os pulmões em sua totalidade irão apresentar valores próprios de densidade ou percentual que não são facilmente comparáveis. Aparentemente, esta avaliação a partir da massa é mais intuitiva do que as realizadas com os índices Perc_{15} e AR_X .

6.2 Associação entre o índice M_{15} e variáveis oriundas dos TFP

Se assumirmos que valores reduzidos de M_{15} refletem perda de tecido pulmonar, devemos esperar que haja correlação significativa entre o M_{15} e os índices extraídos por meio dos TFP e que os indivíduos que apresentam este índice diminuído apresentem funções pulmonares também reduzidas [7], com menor capacidade de difusão, causada pela destruição do parênquima e menor mobilidade do ar, causada por obstrução das vias aéreas, devido a redução do recuo elástico dos tecidos pulmonares. De fato, o M_{15} apresentou correlação estatisticamente significativa ($\rho > 0,70$ e $p < 0,001$) com os índices baseados no DLCO, que refletem a capacidade de difusão dos pulmões e com os índices derivados do VEF_1 que, por sua vez, refletem a capacidade de mobilização do ar pelos pulmões. Em outras palavras, os pacientes com maior redução da massa pulmonar medida pelo índice M_{15} também apresentaram funções pulmonares reduzidas.

As correlações significativas do M_{15} com os índices DLCO e DLCO/VA em valores preditos e DLCO normalizado pela CPT, indicam que, com a perda de massa

do tecido pulmonar, menor área está disponível para realizar a troca de gases nos pulmões. No mesmo contexto, a associação significativa entre o M_{15} e os índices VEF_1 e VEF_1/CVF , ambos em valores preditos para população brasileira, indicam que o índice desenvolvido no presente estudo é também capaz de refletir a perda de mobilidade do ar nos pulmões causadas pela obstrução das vias aéreas. Deste modo, os resultados do presente trabalho referentes aos TFP e ao cálculo da massa associado a um dado percentual do volume pulmonar total sugerem que existe associação entre o comprometimento progressivo da função pulmonar, usualmente observado na progressão do enfisema [7], e a perda de massa refletida pelo índice M_{15} .

6.3 Ajuste monoexponencial da curva de volume versus massa pulmonar

Além de permitir o cálculo da massa do tecido pulmonar associada a um dado volume pulmonar, a curva volume pulmonar versus massa pulmonar pode ser ajustada por uma função exponencial de primeira ordem, também denominada curva monoexponencial, que por sua vez também traz informações relevantes sobre a gravidade do enfisema pulmonar.

A curva monoexponencial é constituída por três parâmetros, aqui denominados V_f , V_Δ e τ_m , que devem ser estimados de forma iterativa por um algoritmo computacional de otimização, a saber:

V_f : Traz informação do valor da assíntota da curva quando o valor da variável independente (eixo x) tende ao infinito;

V_Δ : Traz informação da amplitude da curva. Seu valor assintótico máximo menos seu valor inicial;

τ_m : também conhecido com constante de crescimento, reflete o quão rápido a curva cresce. Quanto menor seu valor, mais rápido é o crescimento de uma determinada curva monoexponencial.

No presente estudo, o parâmetro V_f não traz informações relevantes sobre o enfisema pulmonar. Entretanto, a análise dos coeficientes τ_m e a subtração de $V_f - V_\Delta$ (V_0) foi capaz de trazer informações sobre enfisema pulmonar dos pacientes deste estudo. Como explicado nos parágrafos anteriores, quando fazemos os cálculos voxel a voxel começando das regiões de baixa atenuação e seguindo para as regiões de alta atenuação, quanto mais grave é o enfisema pulmonar de um paciente, maior será a contabilização de volume sem que haja o acompanhamento do crescimento da massa pulmonar, seja pela contabilização de voxels abaixo de -1000 UH ou pelo

fato dos voxels contabilizados possuírem massa pequena. Deste modo, um paciente em estado de enfisema mais avançado apresentará crescimento rápido no eixo das ordenadas (eixo y – volume pulmonar percentual) com evolução mais lenta dos valores presentes no eixo das abscissas (eixo x – massa do tecido pulmonar). Tal característica é apresentada como uma curva de crescimento rápido e menor τ_m (Figura 6.5).

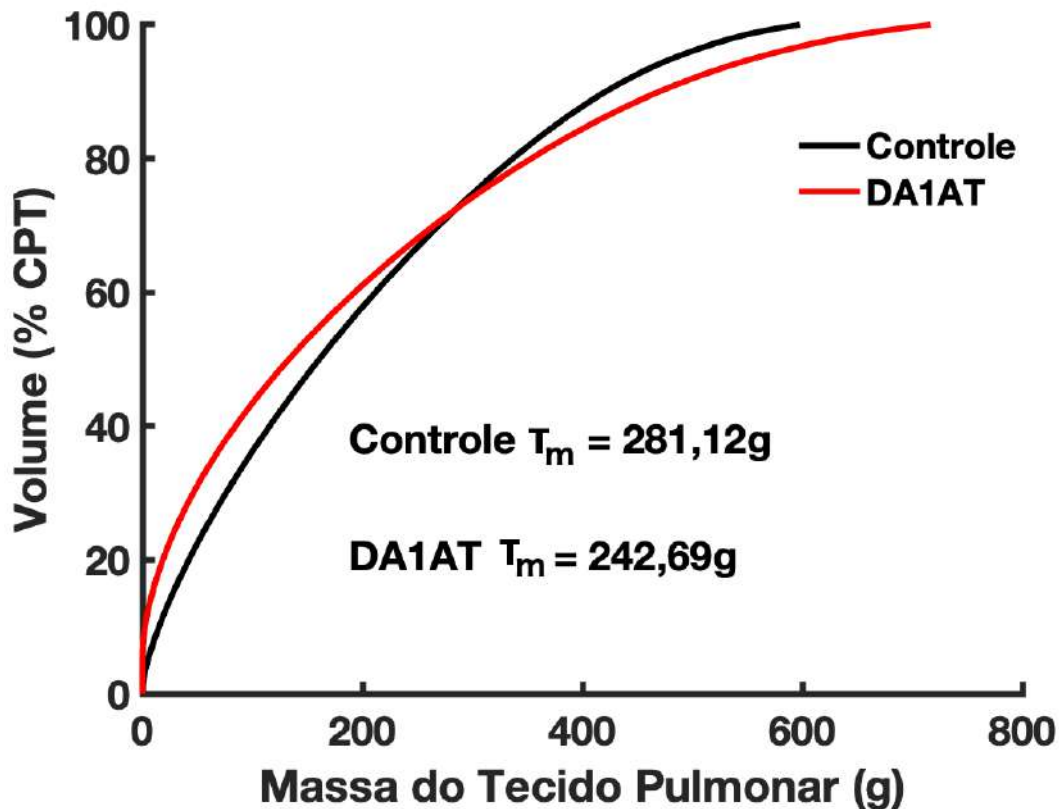


Figura 6.5: Ilustração da comparação da velocidade de crescimento da curva de volume percentual cumulativo em função da massa do tecido pulmonar cumulativo entre um indivíduos saudável e um paciente com deficiência da enzima A1AT.

Em contrapartida, pelo fato dos voxels estarem deslocados para regiões menos densas em um paciente com enfisema, um indivíduo saudável tende a apresentar uma curva volume versus massa com crescimento mais lento, na qual a massa do tecido pulmonar acompanha o crescimento do volume (Figura 6.5). Uma vez que o parâmetro τ_m reflete o quão rápido a curva monoexponencial cresce e que os pacientes do grupo DA1AT apresentaram menor τ_m em comparação ao grupos Controle e Sem-DA1AT, podemos dizer que estes são os indivíduos com crescimento da curva volume versus massa mais rápido e, deste modo, estão com quadro de enfisema mais grave.

Para entendermos como a subtração do parâmetro V_f pelo parâmetro V_Δ traz informação sobre a gravidade do enfisema pulmonar, devemos primeiro discutir so-

bre a limitação da curva monoexponencial em ajustar a curva volume versus massa utilizada no presente estudo. Ao observamos a Figura 6.6, que é a transformação logarítmica do volume percentual e da massa pulmonar, vemos outra curva. O fato do resultado da transformação logarítmica desta curva não apresentar uma reta é um indicativo que o conjunto de dados pode ser melhor modelado por equações não lineares de ordens superiores, como em uma soma de exponenciais. Entretanto, modelos que envolvem outras exponenciais, como por exemplo o biexponencial, são mais complexos e envolvem a estimativa de um número maior de parâmetros, pelo menos cinco [64]. Como devemos informar valores iniciais para o algoritmo de otimização [63, 64], a tarefa do ajuste se torna mais complexa. Além disso, pelo fato de ser o resultado da soma de duas exponenciais, a interpretação dos parâmetros que compõem esta equação não é tão simples quanto os parâmetros presentes na equação monoexponencial.

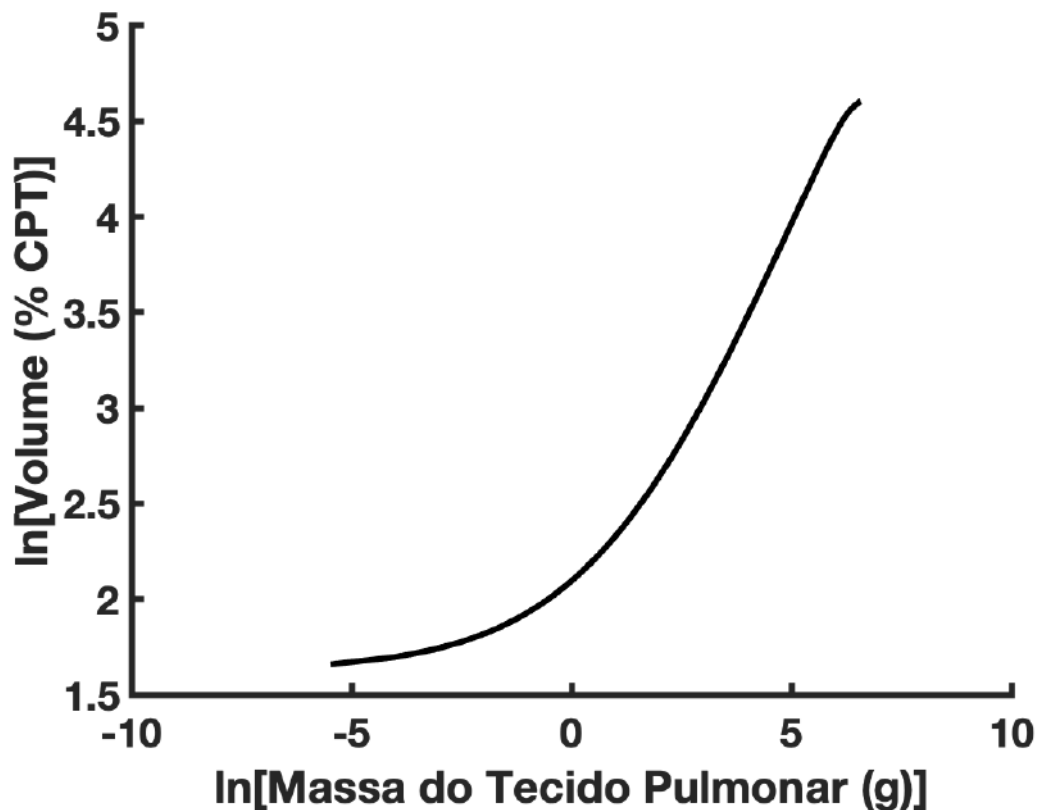


Figura 6.6: Transformação logarítmica de base natural da curva de volume percentual cumulativo em função da massa do tecido pulmonar cumulativo.

Na Figura 6.7 podemos observar a incapacidade do modelo monoexponencial de ajustar a porção inicial da curva e quanto mais doente um paciente, pior é o ajuste, como também podemos ver na Figura 6.7 ao compararmos o ajuste em um indivíduo saudável e em um paciente com deficiência da enzima A1AT. Esta

limitação ocorre pelo fato de haver contabilização de volume sem contabilização de massa do tecido pulmonar. Em outras palavras, para o valor de massa igual a zero existem diferentes valores de volume pulmonar, o que descaracteriza essa parte da curva como função matemática. Deste modo, dependendo da gravidade do enfisema, o modelo monoexponencial não é capaz de ajustar o início da curva. Baseado nesta limitação do modelo monoexponencial em ajustar a porção inicial da curva é que o índice V_0 é capaz de trazer informação sobre a gravidade do enfisema. Quanto maior o crescimento do volume sem crescimento da massa do tecido pulmonar, maior será o valor de V_0 . No presente trabalho, tanto os pacientes do grupo Sem-DA1AT e do grupo DA1AT apresentam este índice aumentado em relação ao grupo Controle e o grupo DA1AT apresentou maiores valores de V_0 em comparação ao grupo Sem-DA1AT, mostrando-se um índice sensível a gravidade do enfisema, independente da etiologia da doença.

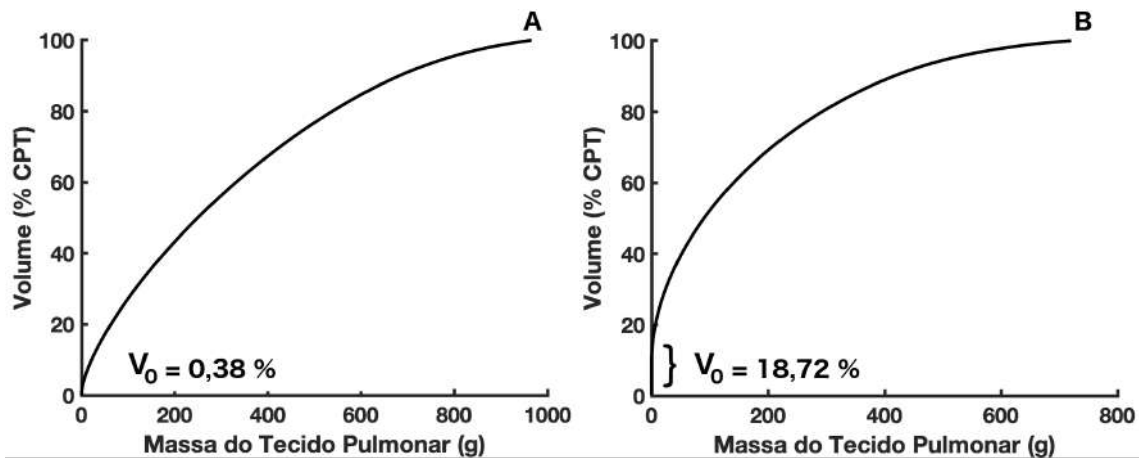


Figura 6.7: Demonstração da porção da curva de volume percentual cumulativo em função da massa do tecido pulmonar cumulativo na qual o modelo monoexponencial não é capaz de se ajustar, gerando assim o índice V_0 .

A utilização de ajustes de funções não-lineares com objetivo de extrair informações da saúde dos pulmões já foi realizada em outro estudo [93]. No trabalho de OBERT *et al.* [93], uma equação de crescimento logístico (Equação 6.5) foi ajustada na curva em formato sigmoidal formada pelo número percentual de voxels em função da densidade em UH. Os parâmetros extraídos da Equação 6.5, juntamente com outros índices, como média global dos voxels, foram utilizados num modelo de regressão logística multinomial afim de classificar as imagens de TC dos pacientes entre normal, enfisema e fibrose. Os resultados deste estudo mostraram que o uso dos parâmetros da equação não-linear aprimorou a capacidade de classificação do modelo de regressão logística, o que mostra que a modelagem das curvas geradas a partir dos voxels de uma imagem de TC pode trazer informações relevantes no estudo de doenças pulmonares.

$$y = \frac{1}{A_0 A_1^x + A_2} \quad (6.5)$$

onde y corresponde à frequência cumulativa dos voxels e A_0 , A_1 e A_2 são parâmetros a serem ajustados.

No contexto dos índices de avaliação do enfisema pulmonar, a utilização de ajuste de modelos matemáticos sobre as curvas construídas a partir de imagens de TC de tórax possui a vantagem de não depender da escolha de limiares, o que pode minimizar ou remover o efeito que diferentes valores de X podem causar nos índices M_X , M_{Xc} , $Perc_X$ e AR_X .

6.4 Correção da variação dos índices M_X em função do volume pulmonar

Além de ser útil na extração de parâmetros que auxiliam na avaliação da gravidade do enfisema pulmonar, o ajuste do modelo monoexponencial sobre a curva de volume cumulativo percentual em função da massa do tecido pulmonar cumulativo também foi utilizado no presente estudo para corrigir o efeito causado pela variação do volume pulmonar total que ocorre em registros de imagens de TC de tórax em momentos distintos sobre os índices M_X .

No presente estudo, as principais análises foram feitas em imagens registradas durante a inspiração forçada, próxima a CPT. Entretanto, a maioria dos voluntários participou de um segundo registro subsequente com a instrução de realizar uma expiração forçada, próxima ao VR. Este segundo registro foi utilizado para avaliar o efeito da variação do volume pulmonar sobre os índices M_X desenvolvidos no presente estudo.

Inicialmente, acreditávamos que o uso da massa do tecido pulmonar ao invés do volume pulmonar para cálculo dos índices de enfisema pudesse reduzir a variação causada por volumes pulmonares distintos. Entretanto, apesar da massa pulmonar total apresentar variação reduzida em comparação à variação do volume pulmonar nos dois registros, quando olhamos para a massa em função da densidade, é possível perceber um deslocamento do histograma de massa pulmonar para esquerda (Figura 6.8), acompanhando a diminuição da densidade dos pulmões em função do aumento do volume, similar ao que ocorre com o histograma de volume em função da densidade em UH. A menor variação da massa pulmonar total em comparação a variação ao volume pulmonar total pode ser atribuída ao fato do aumento do número de voxels contabilizados no parênquima pulmonar no registro da imagem de TC na inspiração compensar a diminuição da densidade dos voxels. Em outras palavras, como a densidade é utilizada no cálculo da massa e o pulmão expande durante a

inspiração, mais voxels passam a representar o parênquima pulmonar, o que compensa a diminuição da densidade dos mesmos. No caso do volume pulmonar, como seu cálculo é feito a partir da contagem simples do voxels seguida pela multiplicação de uma constante (volume do voxel), o aumento da quantidade de voxels presentes no parênquima acarreta o aumento direto do volume pulmonar total.

A correção dos índices M_X foi realizada no presente estudo da seguinte forma: os parâmetros do ajuste monoexponencial da função de distribuição de probabilidade cumulativa calculados a partir do ajuste na curva gerada pela imagem registrada durante a inspiração, foram utilizados nos valores de massa de tecido pulmonar cumulativo calculados a partir da imagem registrada na expiração e, assim, gerando valores de volume pulmonar percentual cumulativo corrigidos pelos parâmetros do ajuste monoexponencial feito na imagem da inspiração. Dado que os elementos que constituem o modelo não se alteraram, haja vista que os dois registros foram subsequentes e que não ocorreu alteração nas estruturas dos pulmões neste intervalo, é plausível esperar que a diferença na distribuição do histograma de massa observada nas imagens da inspiração e expiração possa ser corrigida com a aplicação dos parâmetros extraídos da imagem do mesmo indivíduo registrada durante a inspiração sobre a distribuição da massa pulmonar calculada na imagem da expiração. Em contrapartida, caso tenha ocorrido alteração das estruturas dos pulmões registrados nas imagens em que será feita a correção, espera-se que a distribuição da imagem da expiração não se aproxime da distribuição da inspiração, mesmo após a correção. De fato, a simulação realizada no presente estudo, que aplicou os parâmetros do ajuste monoexponencial de um indivíduo saudável na curva de dois pacientes com enfisema com massas progressivamente menores e volumes progressivamente maiores – buscando representar o efeito da progressão do enfisema - as distribuições resultantes não foram tão próximas quanto à aplicação da correção na distribuição do próprio indivíduo e, quanto maior a diferença de massa e volume, maior a distância entre as distribuições.

A extração dos índices M_X da curva original e corrigida apresentou menor variação entre as condições de inspiração e expiração em comparação aos mesmos índices extraídos nas imagens originais, sem correção. Os resultados sugerem que, em avaliações da progressão do enfisema, em que mais de um registro é realizado ao longo de meses ou anos, após a primeira avaliação de um paciente, as avaliações seguintes devam ser feitas a partir dos índices M_X calculados a partir da curva corrigida. Caso a distribuição esteja afastada da primeira curva, podemos inferir que a doença progrediu. Entretanto, novos estudos ainda são necessários para identificar qual limiar para dizermos que uma curva se alterou em relação a curva original refletindo piora do quadro do paciente avaliado.

Os resultados do presente estudo em relação a correção das distribuições de massa

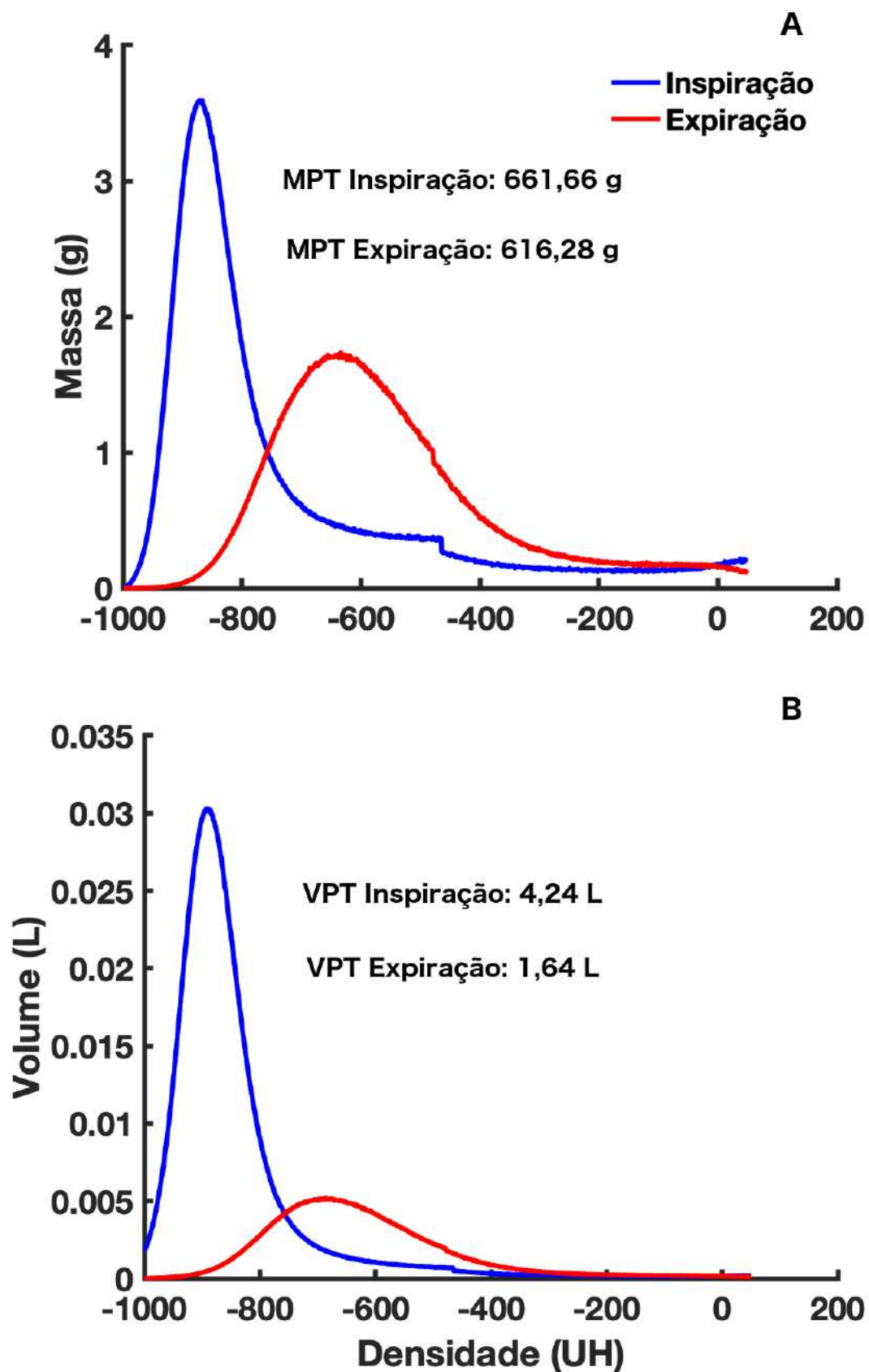


Figura 6.8: Comportamento da distribuição da massa pulmonar (painel A) e volume pulmonar (painel B) em função da densidade na inspiração e expiração.

em função da densidade afim de minimizar o efeito do volume nos índices M_X não são conclusivos. Talvez a melhor forma de avaliar se a técnica de correção apresentada neste trabalho é realmente eficaz seja aplicá-la em imagens de pacientes registradas em momentos distintos e que apresentem a real evolução do enfisema. Além disso, vale ressaltar que a variação de volume pulmonar total apresentada pelos indivíduos entre as imagens registradas na inspiração e na expiração vai de um extremo ao outro, com valor de variação mediano igual a 1,50 L considerando todos os sujeitos do presente estudo. Normalmente, durante o registro da imagem de TC o paciente recebe a instrução de realizar uma inspiração forçada. Desta forma, mesmo em avaliações feitas em dias distintos, a variação de volume esperada é menor que a apresentada entre as imagens de inspiração e expiração do presente estudo [94]. Além disso, pacientes com enfisema mais grave tendem a apresentar variação de volume pulmonar total menor, haja vista a perda de mobilidade pulmonar causada pela doença [7].

6.4.1 Correção dos índices M_{Xc} em função do volume pulmonar

A mesma técnica utilizada para corrigir os índices calculados em baixas densidades foi empregada para corrigir os índices extraídos nas densidades mais altas. No caso dos valores M_X , esta técnica foi capaz de reduzir a variação ao ponto em que não mais houvesse diferença estatística entre os índices dos mesmos indivíduos calculados na curva da inspiração e na curva corrigida. A correção nos índices de alta densidade M_{Xc} foi capaz de reduzir a diferença existente nas curvas originais, mas não ao ponto de não haver significância estatística. O fator preponderante para este resultado foi a presença de uma diferença sistemática, mesmo após a correção pelos parâmetros da equação monoexponencial. Diferentemente dos índices M_X , os valores M_{Xc} dependem da MTP total estimada a partir da respectiva imagem para serem calculados, como a MTP total das imagens registradas na inspiração e expiração são ligeiramente diferentes, apesar de não terem apresentado diferença estatisticamente significativa, mesmo com a correção existe uma diferença intrínseca à massa pulmonar total remanescente entre os índices de alta densidade calculados na curva da inspiração e na curva da expiração. Nas imagens registradas na inspiração, a MTP total é levemente superior ao seus pares registrados durante a expiração, esta diferença sistemática é corretamente indicada pelo teste T para amostras pareadas como diferença estatisticamente significativa.

A proposta de olhar para o complemento da curva de volume pulmonar percentual em função da MTP em valores cumulativos para se avaliar como o enfisema pulmonar influencia os pulmões nas regiões dos tecidos de alta densidade foi desen-

valida no presente estudo e sua interpretação, bem como a relação causa efeito entre o enfisema pulmonar e estes índices deve ser mais profundamente estudada em trabalhos futuros e talvez técnicas mais apropriadas para a mitigar o efeito da densidade pulmonar sobre os índices que estimem a evolução do processo de fibrose nos pulmões de pacientes com enfisema pulmonar.

6.5 Descrição estatística das variáveis extraídas dos TFP dos pacientes com enfisema categorizados de acordo com a distribuição das curvas de volume versus MTP dos indivíduos do grupo Controle.

O conjunto de curvas de volume em valores percentuais da CPT em função da MTP cumulativa dos indivíduos saudáveis foi utilizado para criar uma distribuição na qual consideramos os pacientes que estavam dentro ou fora do intervalo gerado por essas curvas em percentuais específicos: 3, 15, 50, 85 e 97%. Utilizamos a localização da curva de cada paciente em relação a distribuição criada para explorar as características estatísticas das variáveis extraídas dos TFPs dos pacientes que ficaram dentro ou fora deste intervalo. Esta análise busca experimentar como se comportam os pacientes com enfisema que estão fora do intervalo em comparação aos pacientes que se posicionaram dentro do mesmo. Os resultados encontrados nessa análise vão ao encontro do esperado: os pacientes, tanto do grupo Sem-DA1AT, quanto do grupo DA1AT, que estão fora do intervalo da distribuição das curvas volume versus MTP cumulativa dos Controles apresentaram todos os valores dos índices derivados do TFP utilizados no presente trabalho reduzidos em comparação aos sujeitos que permaneceram dentro do intervalo, indicando que tais indivíduos apresentam pior quadro do enfisema pulmonar.

Apesar do tamanho da amostra do presente estudo impedir análises estatísticas mais complexas, permitindo apenas a realização da descrição estatística (mediana, intervalo interquartil, média e desvio-padrão), este primeiro passo abre espaço para estudos que envolvam uma população maior de indivíduos saudáveis com intuito de se criar distribuições de referência com os índices derivados de imagens de TC de tórax. Existe grande potencial em se avaliar a posição de um indivíduo refletida pelos seus índices densitovolumétricos em relação as distribuições destes mesmos índices calculados em uma grande amostra de indivíduos saudáveis. Caso o paciente se posicione em regiões afastadas da distribuição podemos inferir que este mesmo paciente esteja com enfisema mais avançado em comparação ao paciente que apresente

seus índices próximos a região central da distribuição. A avaliação em populações maiores também pode permitir a descoberta do limiar de afastamento da curva dos pacientes em relação as curvas dos Controles para podermos dizer se houve piora no quadro de enfisema de um determinado paciente.

O uso da distribuição das curvas de volume versus MTP também permitiu experimentar o cálculo da razão de chances dos indivíduos dos grupos Sem-DA1AT e DA1AT em estarem dentro ou fora do intervalo gerado a partir das curvas dos indivíduos saudáveis. De acordo com os resultados do presente estudo, os pacientes com enfisema mais grave pertencentes ao grupo com deficiência da enzima A1AT apresentam maior chance relativa de estarem fora do intervalo da distribuição nos percentis supracitados, corroborando o fato destes pacientes estarem em estágios mais avançados da doença.

6.6 Software para análise densitovolumétrica de imagens de TC de tórax

O presente estudo contou também com o desenvolvimento de um software de código aberto criado no ambiente Matlab (versão 2017b) com intuito de oferecer as principais ferramentas para o cálculo dos índices clássicos de enfisema $Perc_X$ e AR_X e os índices apresentados neste estudo. O programa QUALI apresenta interface gráfica com botões e menus que permitem visualização e análise de imagens com navegação simples. Sua construção foi baseada nas demandas e limitações encontradas durante o desenvolvimento do presente trabalho e sua criação programa surgiu de uma necessidade acadêmica real, haja vista que os índices utilizados neste estudo foram calculados utilizando o QUALI. Deste modo, é possível que outros pesquisadores se beneficiem de seu uso.

Apesar de ser uma técnica vastamente utilizada na análise de diferentes tipos de doenças pulmonares, poucos programas que ofereçam ferramentas para realização da densitovolumetria a partir de imagens de TC de tórax estão disponíveis. Os principais trabalhos envolvendo enfisema que citam qual software foi empregado nas análises utilizam o programa Pulmo CMS® (Medis Medical Imaging Systems) [94–96]. A lista completa de publicações que utilizaram este programa pode ser encontrada em <http://www.medisspecials.com/assets/list-of-publications-PulmoCMS>, acessada em 8 de Abril de 2019. Vale ressaltar que, dado que a lista de artigos que citam o software apresentada na página da desenvolvedora do Pulmo CMS está atualizada, a publicação mais recente foi em 2012, o programa pode estar obsoleto e ter caído em desuso. Outro método largamente encontrado na literatura como forma de cálculo dos índices de enfisema é o *Density*

Mask [53]. Este programa está acoplado à alguns escâneres, como por exemplo o GE 9800 CT/T, e permite a contabilização da proporção de voxels abaixo de um determinado limiar estipulado pelo usuário, como é feito no índice AR_X .

Outra miríade de trabalhos não cita o software utilizado nas análises de suas imagens de TC ou utiliza programas customizados desenvolvidos pelos próprios autores ou por sua equipe [2, 97, 98]. Tanto os programas citados no parágrafo anterior, quanto os programas customizados citados neste parágrafo possuem a limitação de não disponibilizarem o código fonte. Mesmo que a análise densitovolumétrica se baseie em métodos relativamente simples para calcular os índices e que as equações empregadas sejam bem descritas na literatura, é possível que tais softwares apresentem erros de implementação que possam culminar em resultados equivocados. Devemos partir da premissa que nenhum programa de computador está livre de erros e que diversos erros nos resultados já foram revelados em estudos científicos causados por falha de implementação de software [99]. Como os leitores não têm acesso ao código para realizarem a reprodução dos resultados ou conferência do código, nos resta acreditar que o programa apresenta o comportamento desejado. Neste contexto, o programa desenvolvido no presente trabalho possui código aberto e está disponível em <http://github.com/rhenanbartels/quali-matlab> sob licença MIT, que garante, entre outras liberdades, o direito de modificação e distribuição do código fonte.

Pelo fato do código ser aberto e livre, a análise se torna transparente, os usuários podem conferir como os resultados são calculados. Neste caso, em comparação à programas que não têm o código aberto, erros são mais prováveis de serem percebidos e corrigidos, evitando que estudos com resultados errôneos sejam produzidos [100–102]. Outra vantagem de disponibilizar o código é a participação de outros colaboradores. Novas funcionalidades são criadas e novos lançamentos são feitos de forma mais rápida e a medida que o programa é utilizado e recebe mais contribuições de diferentes pessoas o projeto se torna cada vez maior e com mais relevância para a ciência, sempre transparente. Seguindo na linha da importância do código aberto na ciência, os códigos utilizados para processamentos dos dados e testes estatísticos do presente estudo estão disponíveis nos Apêndices C, A e B.

O software QUALI possui a limitação de não ter os resultados dos índices calculados comparados com modelos *phantom* com volume e densidades conhecidos. Com esta comparação poderíamos observar o quanto os resultados apresentados se desviam dos valores esperados. Tal limitação pode ser minimizada pelo fato do programa utilizar equações validadas em outros estudos [1, 77]. Outro fator limitante do programa desenvolvido no presente estudo é o fato deste ter sido desenvolvido na plataforma Matlab. Apesar de ser uma linguagem de alto nível que conta com ferramentas que facilita o desenvolvimento de programas com interface gráfica e realizar

cálculos com matrizes numéricas, o Matlab é um programa proprietário e os usuários devem possuir uma licença paga para utilizar seus recursos. Sem dúvida o desenvolvimento de programas que ofereçam análise densitovolumétrica em linguagens livres vão beneficiar ainda mais a comunidade acadêmica.

Capítulo 7

Conclusão

Em conclusão, a utilização da massa do tecido pulmonar calculada a partir de imagens de TC de tórax traz informações relevantes acerca da gravidade e da progressão do enfisema pulmonar independente da sua etiologia e pode trazer informações complementares acerca dos prejuízos das funções pulmonares em relação aos índices já existentes que se baseiam no volume pulmonar ou na contagem de voxels, tanto de forma global, considerando os pulmões por completo, quanto de forma regional, considerando porções do parênquima pulmonar. Por um lado, o cálculo da massa pulmonar em regiões de baixa atenuação dos raios X reflete a destruição do tecido pulmonar, enquanto a contabilização da massa em regiões de alta densidade parece refletir o remodelamento e consequente processo de fibrose, ambos causados pela progressão natural do enfisema. A parametrização das curvas utilizadas para o cálculo dos índices derivados da massa do tecido pulmonar por meio de modelos matemáticos não lineares pode ser uma alternativa aos índices que necessitam de limiares arbitrários e pode ser utilizada para reduzir o efeito da variação do volume pulmonar total observado em diferentes registros de imagem de TC de tórax sobre a avaliação densitovolumétrica dos pulmões.

Referências Bibliográficas

- [1] GATTINONI, L., PESENTI, A., BOMBINO, M., et al. “Relationships between lung computed tomographic density, gas exchange, and PEEP in acute respiratory failure.” *Anesthesiology*, v. 69, n. 6, pp. 824–832, 1988.
- [2] WASHKO, G. R., KINNEY, G. L., ROSS, J. C., et al. “Lung Mass in Smokers”, *Academic Radiology*, v. 24, n. 4, pp. 386–392, abr. 2017.
- [3] SNIDER, G. L., KLEINERMAN, J., THURLBECK, W. M., et al. “The definition of emphysema: report of a National Heart, Lung, and Blood Institute, Division of Lung Diseases workshop”, 1985.
- [4] HOGG, J. C. “Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease”, *The Lancet*, v. 364, n. 9435, pp. 709–721, 2004.
- [5] VLAHOVIC, G., RUSSELL, M. L., MERCER, R. R., et al. “Cellular and connective tissue changes in alveolar septal walls in emphysema”, *American journal of respiratory and critical care medicine*, v. 160, n. 6, pp. 2086–2092, 1999.
- [6] LIN, H., JIANG, S. “Combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE): an entity different from emphysema or pulmonary fibrosis alone”, *Journal of thoracic disease*, v. 7, n. 4, pp. 767, 2015.
- [7] HALBERT, R., NATOLI, J., GANO, A., et al. “Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis”, *European Respiratory Journal*, v. 28, n. 3, pp. 523–532, 2006.
- [8] REGAN, E. A., LYNCH, D. A., CURRAN-EVERETT, D., et al. “Clinical and radiologic disease in smokers with normal spirometry”, *JAMA internal medicine*, v. 175, n. 9, pp. 1539–1549, 2015.
- [9] THOMSON, N. C. “Challenges in the management of asthma associated with smoking-induced airway diseases”, *Expert opinion on pharmacotherapy*, v. 19, n. 14, pp. 1565–1579, 2018.

- [10] KORN, R., DOCKERY, D., SPEIZER, F., et al. "Occupational exposures and chronic respiratory symptoms", *Am Rev Respir Dis*, v. 136, pp. 298–304, 1987.
- [11] DE SERRES, F. J. "Worldwide racial and ethnic distribution of α 1-antitrypsin deficiency: summary of an analysis of published genetic epidemiologic surveys", *Chest*, v. 122, n. 5, pp. 1818–1829, 2002.
- [12] KELLY, E., GREENE, C. M., CARROLL, T. P., et al. "Alpha-1 antitrypsin deficiency", *Respiratory Medicine CME*, v. 4, n. 1, pp. 1–8, 2011.
- [13] HOFFMAN, E. A., NEWELL, J. D. "Lung Mass as the Complement to Lung Air Content in Quantitative CT of the COPD Lung", *Academic radiology*, v. 24, n. 4, pp. 383–385, 2017.
- [14] METS, O. M., ZANEN, P., LAMMERS, J.-W. J., et al. "Early Identification of Small Airways Disease on Lung Cancer Screening CT: Comparison of Current Air Trapping Measures", *Lung*, v. 190, n. 6, pp. 629–633, dez. 2012.
- [15] SHAKER, S. B., DIRKSEN, A., LAURSEN, L. C., et al. "Volume adjustment of lung density by computed tomography scans in patients with emphysema", *Acta Radiologica*, v. 45, n. 4, pp. 417–423, jul. 2004.
- [16] CROXTON, T. L., WEINMANN, G. G., SENIOR, R. M., et al. "Clinical Research in Chronic Obstructive Pulmonary Disease", *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 167, n. 8, pp. 1142–1149, abr. 2003.
- [17] ROSENKRANTZ, A. B., MENDIRATTA-LALA, M., BARTHOLMAI, B. J., et al. "Clinical Utility of Quantitative Imaging", *Academic Radiology*, v. 22, n. 1, pp. 33–49, jan. 2015.
- [18] SANDERS, C., NATH, P. H., BAILEY, W. C. "Detection of emphysema with computed tomography. Correlation with pulmonary function tests and chest radiography", *Invest Radiol*, v. 23, n. 4, pp. 262–266, abr. 1988.
- [19] BAKKER, M. E., PUTTER, H., STOLK, J., et al. "Assessment of regional progression of pulmonary emphysema with CT densitometry", *Chest*, v. 134, n. 5, pp. 931–937, nov. 2008.
- [20] OBERT, M., KAMPSCHULTE, M., LIMBURG, R., et al. "Quantitative computed tomography applied to interstitial lung diseases", *European Journal of Radiology*, v. 100, pp. 99–107, mar. 2018.

- [21] PARR, D. G., SEVENOAKS, M., DENG, C., et al. “Detection of emphysema progression in alpha 1-antitrypsin deficiency using CT densitometry; Methodological advances”, *Respiratory Research*, v. 9, n. 1, dez. 2008.
- [22] STOEL, B. C., PUTTER, H., BAKKER, M. E., et al. “Volume Correction in Computed Tomography Densitometry for Follow-up Studies on Pulmonary Emphysema”, *Proceedings of the American Thoracic Society*, v. 5, n. 9, pp. 919–924, dez. 2008.
- [23] STARING, M., BAKKER, M. E., STOLK, J., et al. “Towards local progression estimation of pulmonary emphysema using CT”, *Medical Physics*, v. 41, n. 2, pp. 021905, fev. 2014.
- [24] STOEL, B. C., STOLK, J. “Optimization and standardization of lung densitometry in the assessment of pulmonary emphysema”, *Investigative Radiology*, v. 39, n. 11, pp. 681–688, nov. 2004.
- [25] WEST, J. B. *Respiratory physiology: the essentials*. Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
- [26] MILLER, M. R., HANKINSON, J., BRUSASCO, V., et al. “Standardisation of spirometry”, *The European Respiratory Journal*, v. 26, n. 2, pp. 319–338, ago. 2005.
- [27] WANGER, J., CLAUSEN, J. L., COATES, A., et al. “Standardisation of the measurement of lung volumes”, *The European Respiratory Journal*, v. 26, n. 3, pp. 511–522, set. 2005.
- [28] DECATO, T. W., HEGEWALD, M. J. “Breathing Red: Physiology of an Elevated Single-Breath Diffusing Capacity of Carbon Monoxide”, *Annals of the American Thoracic Society*, v. 13, n. 11, pp. 2087–2092, nov. 2016.
- [29] HUGHES, J. M. B., PRIDE, N. B. “Examination of the carbon monoxide diffusing capacity (DLCO) in relation to its KCO and VA components”, *American journal of respiratory and critical care medicine*, v. 186, n. 2, pp. 132–139, 2012.
- [30] PREDILETTO, R., FORNAI, E., CATAPANO, G., et al. “Assessment of the alveolar volume when sampling exhaled gas at different expired volumes in the single breath diffusion test”, *BMC pulmonary medicine*, v. 7, n. 1, pp. 18, 2007.

- [31] FLETCHER, C. M., PRIDE, N. B. “Definitions of emphysema, chronic bronchitis, asthma, and airflow obstruction: 25 years on from the Ciba symposium.” *Thorax*, v. 39, n. 2, pp. 81–85, fev. 1984.
- [32] SNIDER, G. L., KLEINERMAN, J., THURLBECK, W. M., et al. “The Definition of Emphysema”, *American Review of Respiratory Disease*, v. 132, n. 1, pp. 182–185, jul. 1985.
- [33] HOGG, J., SENIOR, R. “Chronic obstructive pulmonary disease c 2: Pathology and biochemistry of emphysema”, *Thorax*, v. 57, n. 9, pp. 830, 2002.
- [34] IRION, K. L., HOCHHEGGER, B., MARCHIORI, E., et al. “Chest X-ray and computed tomography in the evaluation of pulmonary emphysema”, *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 33, n. 6, pp. 720–732, 2007.
- [35] DECRAMER, M., JANSSENS, W. “Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities”, *The Lancet Respiratory Medicine*, v. 1, n. 1, pp. 73–83, 2013.
- [36] AZAMBUJA, R., BETTENCOURT, M., DA COSTA, C. H., et al. “Panorama da doença pulmonar obstrutiva crônica”, *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto*, v. 12, n. 2, 2013.
- [37] REID, L. “The Pathology of Emphysema. London: Lloyd-Luke”. 1967.
- [38] ABOUD, R. T., NELSON, T. N., JUNG, B., et al. “Alpha1-antitrypsin deficiency: a clinical-genetic overview”, *The application of clinical genetics*, v. 4, pp. 55, 2011.
- [39] KULKARNI, T., O'REILLY, P., ANTONY, V. B., et al. “Matrix remodeling in pulmonary fibrosis and emphysema”, *American journal of respiratory cell and molecular biology*, v. 54, n. 6, pp. 751–760, 2016.
- [40] THANNICKAL, V. J., TOEWS, G. B., WHITE, E. S., et al. “Mechanisms of pulmonary fibrosis”, *Annu. Rev. Med.*, v. 55, pp. 395–417, 2004.
- [41] SANDHAUS, R. “ α 1-Antitrypsin deficiency· 6: New and emerging treatments for α 1-antitrypsin deficiency”, *Thorax*, v. 59, n. 10, pp. 904–909, 2004.
- [42] MULL, R. T. “Mass estimates by computed tomography: physical density from CT numbers”, *American journal of roentgenology*, v. 143, n. 5, pp. 1101–1104, 1984.
- [43] WASHKO, G. R. “Point: Should chest CT be part of routine clinical care for COPD? Yes”, *Chest*, v. 154, n. 6, pp. 1276–1278, 2018.

- [44] HAN, M. K. “Counterpoint: Should chest CT be part of routine clinical care for COPD? No”, *Chest*, v. 154, n. 6, pp. 1278–1281, 2018.
- [45] HAYHURST, M., FLENLEY, D., MCLEAN, A., et al. “Diagnosis of pulmonary emphysema by computerised tomography”, *The Lancet*, v. 324, n. 8398, pp. 320–322, 1984.
- [46] WEGENER, O., KOEPPE, P., OESER, H. “Measurement of lung density by computed tomography.” *Journal of computer assisted tomography*, v. 2, n. 3, pp. 263–273, 1978.
- [47] GODDARD, P. R., NICHOLSON, E., LASZLO, G., et al. “Computed tomography in pulmonary emphysema”, *Clinical radiology*, v. 33, n. 4, pp. 379–387, 1982.
- [48] GOULD, G., MACNEE, W., MCLEAN, A., et al. “CT measurements of lung density in life can quantitate distal airspace enlargement—an essential defining feature of human emphysema”, *American Review of Respiratory Disease*, v. 137, n. 2, pp. 380–392, 1988.
- [49] HEREMANS, A., VERSCHAKELEN, J. A., DEMEDTS, M., et al. “Measurement of lung density by means of quantitative CT scanning: a study of correlations with pulmonary function tests”, *Chest*, v. 102, n. 3, pp. 805–811, 1992.
- [50] GUENARD, H., DIALLO, M. H., LAURENT, F., et al. “Lung density and lung mass in emphysema”, *Chest*, v. 102, n. 1, pp. 198–203, 1992.
- [51] COXSON, H., MAYO, J., BEHZAD, H., et al. “Measurement of lung expansion with computed tomography and comparison with quantitative histology”, *Journal of Applied Physiology*, v. 79, n. 5, pp. 1525–1530, 1995.
- [52] GEVENOIS, P. A., DE MAERTELAER, V., DE VUYST, P., et al. “Comparison of computed density and macroscopic morphometry in pulmonary emphysema.” *American journal of respiratory and critical care medicine*, v. 152, n. 2, pp. 653–657, 1995.
- [53] MÜLLER, N. L., STAPLES, C. A., MILLER, R. R., et al. ““Density mask”: an objective method to quantitate emphysema using computed tomography”, *Chest*, v. 94, n. 4, pp. 782–787, 1988.
- [54] STAVNGAARD, T., SHAKER, S. B., DIRKSEN, A. “Quantitative assessment of emphysema distribution in smokers and patients with $\alpha 1$ -antitrypsin deficiency”, *Respiratory medicine*, v. 100, n. 1, pp. 94–100, 2006.

- [55] GOULD, G., REDPATH, A., RYAN, M., et al. “Lung CT density correlates with measurements of airflow limitation and the diffusing capacity”, *European Respiratory Journal*, v. 4, n. 2, pp. 141–146, 1991.
- [56] DIRKSEN, A., FRIIS, M., OLESEN, K., et al. “Progress of emphysema in severe α 1-antitrypsin deficiency as assessed by annual CT”, *Acta Radiologica*, v. 38, n. 5, pp. 826–832, 1997.
- [57] SHAKER, S., DIRKSEN, A., LAURSEN, L. C., et al. “Volume adjustment of lung density by computed tomography scans in patients with emphysema”, *Acta radiologica*, v. 45, n. 4, pp. 417–423, 2004.
- [58] GIERADA, D. S., YUSEN, R. D., PILGRAM, T. K., et al. “Repeatability of quantitative CT indexes of emphysema in patients evaluated for lung volume reduction surgery”, *Radiology*, v. 220, n. 2, pp. 448–454, 2001.
- [59] KALENDER, W. A., RIENMÜLLER, R., SEISSLER, W., et al. “Measurement of pulmonary parenchymal attenuation: use of spirometric gating with quantitative CT.” *Radiology*, v. 175, n. 1, pp. 265–268, 1990.
- [60] GILMAN, M. J., LAURENS, J. R., SOMOGYI, J. W., et al. “CT attenuation values of lung density in sarcoidosis.” *Journal of computer assisted tomography*, v. 7, n. 3, pp. 407–410, 1983.
- [61] ZITOVA, B., FLUSSER, J. “Image registration methods: a survey”, *Image and vision computing*, v. 21, n. 11, pp. 977–1000, 2003.
- [62] KLEIN, S., STARING, M., MURPHY, K., et al. “Elastix: a toolbox for intensity-based medical image registration”, *IEEE transactions on medical imaging*, v. 29, n. 1, pp. 196–205, 2010.
- [63] MOTULSKY, H., CHRISTOPOULOS, A. *Fitting models to biological data using linear and nonlinear regression: a practical guide to curve fitting*. Oxford University Press, 2004.
- [64] NOCEDAL, J., WRIGHT, S. *Numerical optimization*. Springer Science & Business Media, 2006.
- [65] MOTULSKY, H. J., RANSNAS, L. A. “Fitting curves to data using nonlinear regression: a practical and nonmathematical review.” *The FASEB journal*, v. 1, n. 5, pp. 365–374, 1987.
- [66] MADSEN, K., NIELSEN, H. B., TINGLEFF, O. “Methods for non-linear least squares problems”, 1999.

- [67] LEVENBERG, K. “A method for the solution of certain non-linear problems in least squares”, *Quarterly of applied mathematics*, v. 2, n. 2, pp. 164–168, 1944.
- [68] MARQUARDT, D. W. “An algorithm for least-squares estimation of nonlinear parameters”, *Journal of the society for Industrial and Applied Mathematics*, v. 11, n. 2, pp. 431–441, 1963.
- [69] ZILLMER, L. R., RUSSO, R., MANZANO, B. M., et al. “Validation and development of an immunonephelometric assay for the determination of alpha-1 antitrypsin levels in dried blood spots from patients with COPD”, *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 39, n. 5, pp. 547–554, 2013.
- [70] MILLER, M. R., HANKINSON, J., BRUSASCO, V., et al. “Standardisation of spirometry”, *European respiratory journal*, v. 26, n. 2, pp. 319–338, 2005.
- [71] KNUDSON, R. J., LEBOWITZ, M. D., HOLBERG, C. J., et al. “Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging”, *American Review of Respiratory Disease*, v. 127, n. 6, pp. 725–734, 1983.
- [72] CRAPO, R. O., MORRIS, A. H. “Standardized single breath normal values for carbon monoxide diffusing capacity”, *American Review of Respiratory Disease*, v. 123, n. 2, pp. 185–189, 1981.
- [73] DE CASTRO PEREIRA, C. A., SATO, T., RODRIGUES, S. C. “Novos valores de referência para espirometria forçada em brasileiros adultos de raça branca”, *J Bras Pneumol*, v. 33, n. 4, pp. 397–406, 2007.
- [74] BEHRENDT, F. F., DAS, M., MAHNKEN, A. H., et al. “Computer-aided measurements of pulmonary emphysema in chest multidetector-row spiral computed tomography: effect of image reconstruction parameters”, *Journal of computer assisted tomography*, v. 32, n. 6, pp. 899–904, 2008.
- [75] NARDELLI, P., KHAN, K. A., CORVÒ, A., et al. “Optimizing parameters of an open-source airway segmentation algorithm using different CT images”, *BioMedical Engineering OnLine*, v. 14, n. 1, dez. 2015.
- [76] STOEL, BEREND C, VROOMAN, HENRI A, STOLK, JAN. “Sources of error in lung densitometry with CT”, v. 34, pp. 303, 1999.
- [77] SIMON, B. A. “Non-invasive imaging of regional lung function using x-ray computed tomography”, *Journal of clinical monitoring and computing*, v. 16, n. 5-6, pp. 433–442, 2000.

- [78] LILLIEFORS, H. W. “On the Kolmogorov-Smirnov Test for Normality with Mean and Variance Unknown”, *Journal of the American Statistical Association*, v. 62, n. 318, pp. 399–402, jun. 1967.
- [79] BENJAMINI, Y., HOCHBERG, Y. “Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing”, *Journal of the Royal statistical society: series B (Methodological)*, v. 57, n. 1, pp. 289–300, 1995.
- [80] GINSBURG, S. B., ZHAO, J., HUMPHRIES, S., et al. “Texture-based quantification of centrilobular emphysema and centrilobular nodularity in longitudinal CT scans of current and former smokers”, *Academic radiology*, v. 23, n. 11, pp. 1349–1358, 2016.
- [81] WRIGHT, J. L., TAZELAAR, H. D., CHURG, A. “Fibrosis with emphysema”, *Histopathology*, v. 58, n. 4, pp. 517–524, 2011.
- [82] HENNE, E., ANDERSON, J. C., LOWE, N., et al. “Comparison of human lung tissue mass measurements from ex vivo lungs and high resolution CT software analysis”, *BMC pulmonary medicine*, v. 12, n. 1, pp. 18, 2012.
- [83] COXSON, H. O., ROGERS, R. M., WHITTALL, K. P., et al. “A quantification of the lung surface area in emphysema using computed tomography”, *American journal of respiratory and critical care medicine*, v. 159, n. 3, pp. 851–856, 1999.
- [84] GIERADA, D. S., BIERHALS, A. J., CHOONG, C. K., et al. “Effects of CT section thickness and reconstruction kernel on emphysema quantification: relationship to the magnitude of the CT emphysema index”, *Academic radiology*, v. 17, n. 2, pp. 146–156, 2010.
- [85] GALLARDO-ESTRELLA, L., LYNCH, D. A., PROKOP, M., et al. “Normalizing computed tomography data reconstructed with different filter kernels: effect on emphysema quantification”, *European radiology*, v. 26, n. 2, pp. 478–486, 2016.
- [86] COPLEY, S. J., WELLS, A. U., HAWTIN, K. E., et al. “Lung morphology in the elderly: comparative CT study of subjects over 75 years old versus those under 55 years old”, *Radiology*, v. 251, n. 2, pp. 566–573, 2009.
- [87] COPLEY, S. J., GIANNAROU, S., SCHMID, V. J., et al. “Effect of aging on lung structure in vivo: assessment with densitometric and fractal analy-

- sis of high-resolution computed tomography data”, *Journal of thoracic imaging*, v. 27, n. 6, pp. 366–371, 2012.
- [88] COPLEY, S. J. “Morphology of the aging lung on computed tomography”, *Journal of thoracic imaging*, v. 31, n. 3, pp. 140–150, 2016.
- [89] HOCHHEGGER, B., PONTES DE MEIRELES, G., IRION, K., et al. “O tórax e o envelhecimento: manifestações radiológicas.” *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 38, n. 5, 2012.
- [90] CICCARESE, F., CHIESA, A. M., FELETTI, F., et al. “The senile lung as a possible source of pitfalls on chest ultrasonography and computed tomography”, *Respiration*, v. 90, n. 1, pp. 56–62, 2015.
- [91] VERBEKEN, E. K., CAUBERGHIS, M., MERTENS, I., et al. “The senile lung: comparison with normal and emphysematous lungs 1. Structural aspects”, *Chest*, v. 101, n. 3, pp. 793–799, 1992.
- [92] STOEL, B. C., STOLK, J., BAKKER, M. E., et al. “Regional lung densities in alpha-1 antitrypsin deficiency compared to predicted values”, *Respiratory research*, v. 20, n. 1, pp. 45, 2019.
- [93] OBERT, M., KAMPSCHULTE, M., LIMBURG, R., et al. “Quantitative computed tomography applied to interstitial lung diseases”, *European journal of radiology*, v. 100, pp. 99–107, 2018.
- [94] ZAGERS, H., VROOMAN, H. A., AARTS, N. J., et al. “Assessment of the progression of emphysema by quantitative analysis of spirometrically gated computed tomography images”, *Investigative radiology*, v. 31, n. 12, pp. 761–767, 1996.
- [95] BAKKER, M. E., STOLK, J., PUTTER, H., et al. “Variability in densitometric assessment of pulmonary emphysema with computed tomography”, *Investigative radiology*, v. 40, n. 12, pp. 777–783, 2005.
- [96] STOCKLEY, R. A., PARR, D. G., PIITULAINEN, E., et al. “Therapeutic efficacy of alpha-1 antitrypsin augmentation therapy on the loss of lung tissue: an integrated analysis of 2 randomised clinical trials using computed tomography densitometry”, *Respiratory research*, v. 11, n. 1, pp. 136, 2010.
- [97] DOWSON, L. J., GUEST, P. J., STOCKLEY, R. A. “Longitudinal changes in physiological, radiological, and health status measurements in α 1-antitrypsin deficiency and factors associated with decline”, *American*

journal of respiratory and critical care medicine, v. 164, n. 10, pp. 1805–1809, 2001.

- [98] DE MARCA, P. G. C., GOLDENBERG, T., MELLO, F. C. Q., et al. “Pulmonary Densitovolumetry Using Computed Tomography in Patients with Nontuberculous Mycobacteria: Correlation with Pulmonary Function Tests”, *Pulmonary medicine*, v. 2019, 2019.
- [99] SOERGEL, D. A. “Rampant software errors may undermine scientific results”, *F1000Research*, v. 3, 2014.
- [100] BARNES, N. “Publish your computer code: it is good enough”, *Nature News*, v. 467, n. 7317, pp. 753–753, 2010.
- [101] INCE, D. C., HATTON, L., GRAHAM-CUMMING, J. “The case for open computer programs”, *Nature*, v. 482, n. 7386, pp. 485, 2012.
- [102] MORIN, A., URBAN, J., ADAMS, P. D., et al. “Shining light into black boxes”, *Science*, v. 336, n. 6078, pp. 159–160, 2012.

Apêndice A

Análise dos Dados

Analise dos Dados

May 17, 2019

1 Calcular Frações de tecido e Volume em percentuais 3, 15, 30, e 50. Juntamente com seus complementos

```
In [1]: import glob

        from collections import namedtuple

        import matplotlib.pyplot as plt
        import matplotlib as mpl
        import numpy as np
        import pandas
        import seaborn

        from scipy.io import loadmat
        from scipy.optimize import leastsq

        %matplotlib inline
        mpl.rcParams['figure.figsize'] = (12,8)
```

```
In [31]: LOWER_LIMIT = -10000
         UPPER_LIMIT = 50
```

2 Caminho Arquivos Ins

```
In [3]: control_path_ins = '../..../datasets/LIGHTMATS/Outside/CONTROLE/INS/'
        alfa1_path_ins = '../..../datasets/LIGHTMATS/Outside/ALFA1/INS/'
        copd_path_ins = '../..../datasets/LIGHTMATS/Outside/DPOC/INS/'
```

3 Caminho Arquivos Exp

```
In [4]: control_path_exp = '../..../datasets/LIGHTMATS/Outside/CONTROLE/EXP/'
        alfa1_path_exp = '../..../datasets/LIGHTMATS/Outside/ALFA1/EXP/'
        copd_path_exp = '../..../datasets/LIGHTMATS/Outside/DPOC/EXP/'
```

```
In [5]: def read_mats(folder_path):
        mats = []
```

```

file_names = glob.glob(folder_path + '*.mat')
for file_name in file_names:
    mats.append(
        loadmat(
            file_name,
            squeeze_me=True,
            struct_as_record=False)['results']
    )

return mats

def crop_hist(hu_values, hist):
    idx = np.logical_and(hu_values >= LOWER_LIMIT, hu_values <= UPPER_LIMIT)
    return hu_values[idx], hist[idx]

def cumsum_hist(hist):
    return np.cumsum(hist)

def process_hist(patient, lung_part='whole_lung'):
    hu_values = patient.__getattr___.huValues
    hist_vol = patient.__getattr___.volumePerDensity
    hist_mass = patient.__getattr___.massPerDensity

    hu_values_mass, hist_mass = crop_hist(hu_values, hist_mass)
    hu_values_vol, hist_vol = crop_hist(hu_values, hist_vol)

    c_hist_mass = cumsum_hist(hist_mass)
    c_hist_vol = cumsum_hist(hist_vol)

    p_hist_vol = c_hist_vol / c_hist_vol[-1] * 100

    return c_hist_mass, c_hist_vol, p_hist_vol, hu_values_mass

def calc_mx(c_hist_mass, p_hist_vol, p=15, comp=False):
    if comp:
        p = 100 - p
        idx_m = np.abs(p_hist_vol - p).argmin()
        m = c_hist_mass[-1] - c_hist_mass[idx_m]
    else:
        idx_m = np.abs(p_hist_vol - p).argmin()
        m = c_hist_mass[idx_m]

    return m

def calc_indices(c_hist_mass, p_hist_vol, hu_values, comp=False):

```

```

ms = [calc_mx(c_hist_mass, p_hist_vol, p=p) for p in [3, 15, 50]]
ms_comp = [calc_mx(c_hist_mass, p_hist_vol, p=p, comp=True) for p in [3, 15, 50]]
ps = [calc_p(hu_values, p_hist_vol, p=p) for p in [3, 15]]
ra = calc_ra(hu_values, p_hist_vol)
return ms, ms_comp, ps, ra

def calc_p(hu_values, p_hist_vol, p=15):
    idx_m = np.abs(p_hist_vol - p).argmin()
    return round(hu_values[idx_m])

def calc_ra(hu_values, p_hist_vol, ra=-950):
    idx_m = np.abs(hu_values - ra).argmin()
    return p_hist_vol[idx_m]

def process_patient(patient, condition='INS'):
    c_hist_mass_wl, c_hist_vol_wl, p_hist_vol_wl, hu_values_wl =\
        process_hist(patient, lung_part='whole_lung')
    c_hist_mass_bl, c_hist_vol_bl, p_hist_vol_bl, hu_values_bl =\
        process_hist(patient, lung_part='base_lung')
    c_hist_mass_ml, c_hist_vol_ml, p_hist_vol_ml, hu_values_ml =\
        process_hist(patient, lung_part='middle_lung')
    c_hist_mass_tl, c_hist_vol_tl, p_hist_vol_tl, hu_values_tl =\
        process_hist(patient, lung_part='top_lung')

    ms_wl, msc_wl, ps_wl, ra_wl =\
        calc_indices(c_hist_mass_wl, p_hist_vol_wl, hu_values_wl)

    ms_bl, msc_bl, ps_bl, ra_bl =\
        calc_indices(c_hist_mass_bl, p_hist_vol_bl, hu_values_bl)

    ms_ml, msc_ml, ps_ml, ra_ml =\
        calc_indices(c_hist_mass_ml, p_hist_vol_ml, hu_values_ml)

    ms_tl, msc_tl, ps_tl, ra_tl =\
        calc_indices(c_hist_mass_tl, p_hist_vol_tl, hu_values_tl)

    values =\
        [[patient.patient_name, condition, c_hist_mass_wl[-1], c_hist_vol_wl[-1],
        c_hist_mass_bl[-1], c_hist_vol_bl[-1], c_hist_mass_ml[-1], c_hist_vol_ml[-1],
        c_hist_mass_tl[-1], c_hist_vol_tl[-1]]
        + ms_wl + ms_bl + ms_ml + ms_tl + msc_wl + msc_bl
        + msc_ml + msc_tl + ps_wl + ps_bl + ps_ml + ps_tl
        + [ra_wl, ra_bl, ra_ml, ra_tl]]

    return values

```



```

def batch_patients(patients, condition, group):
    dfs = []
    for patient in patients:
        dfs.extend(process_patient(patient, condition))

    all_df = pandas.DataFrame(dfs, columns=[
        'name',
        'condition',
        'mass_total_wl',
        'volume_total_wl',
        'mass_total_bl',
        'volume_total_bl',
        'mass_total_ml',
        'volume_total_ml',
        'mass_total_tl',
        'volume_total_tl',

        'm3_wl',
        'm15_wl',
        'm50_wl',
        'm3_bl',
        'm15_bl',
        'm50_bl',
        'm3_ml',
        'm15_ml',
        'm50_ml',
        'm3_tl',
        'm15_tl',
        'm50_tl',

        'm3c_wl',
        'm15c_wl',
        'm50c_wl',
        'm3c_bl',
        'm15c_bl',
        'm50c_bl',
        'm3c_ml',
        'm15c_ml',
        'm50c_ml',
        'm3c_tl',
        'm15c_tl',
        'm50c_tl',

        'p3_wl',
        'p15_wl',
        'p3_bl',

```

```

        'p15_b1',
        'p3_ml',
        'p15_ml',
        'p3_tl',
        'p15_tl',

        'ra_w1',
        'ra_b1',
        'ra_ml',
        'ra_tl',
    ])

    all_df['group'] = group
    return all_df

```

4 Importa Vetores Inspiração

```

In [6]: control_mats_ins = read_mats(control_path_ins)
        alfa1_mats_ins = read_mats(alfa1_path_ins)
        copd_mats_ins = read_mats(copd_path_ins)

```

5 Importa Vetores Expiração

```

In [7]: control_mats_exp = read_mats(control_path_exp)
        alfa1_mats_exp = read_mats(alfa1_path_exp)
        copd_mats_exp = read_mats(copd_path_exp)

In [32]: df_control_ins = batch_patients(control_mats_ins, condition='INS', group='control')
         df_alfa1_ins = batch_patients(alfa1_mats_ins, condition='INS', group='alfa1')
         df_dpoc_ins = batch_patients(copd_mats_ins, condition='INS', group='dpoc')

In [33]: all_patients = pandas.concat(
        [df_control_ins, df_alfa1_ins, df_dpoc_ins], ignore_index=True
    )

```

6 Ajuste exponencial

```

In [10]: #Define the exponential model
        def my_fun(par, t, y):
            err = y - (par[0] - par[1] * np.exp(-t / par[2]))
            return err

        #Function to evaluate the model
        def fun_eval(par, t):
            return par[0] - par[1] * np.exp(-t / par[2])

```

```

def fit_funciton(xdata, ydata):
    #Initial guesses
    p0 = [max(ydata), max(ydata) - min(ydata), xdata[-3] / 3]
    result = leastsq(my_fun, p0, args=(xdata, ydata))
    return result[0]

def fit_patient(patient, lung_part):
    c_hist_mass, c_hist_vol, p_hist_vol, hu_values = process_hist(patient, lung_part)
    fit_pars = fit_funciton(c_hist_mass, p_hist_vol)
    return fit_pars

def batch_fit(patients, condition, group):
    fits = []
    for patient in patients:
        k1_wl, k2_wl, k3_wl = fit_patient(patient, lung_part='whole_lung')
        k1_bl, k2_bl, k3_bl = fit_patient(patient, lung_part='base_lung')
        k1_ml, k2_ml, k3_ml = fit_patient(patient, lung_part='middle_lung')
        k1_tl, k2_tl, k3_tl = fit_patient(patient, lung_part='top_lung')
        fits.append(
            [
                patient.patient_name,
                condition,
                group,
                k1_wl,
                k2_wl,
                k3_wl,
                k1_bl,
                k2_bl,
                k3_bl,
                k1_ml,
                k2_ml,
                k3_ml,
                k1_tl,
                k2_tl,
                k3_tl
            ]
        )

    return pandas.DataFrame(
        fits,
        columns=[
            'nome',
            'condition',
            'group',
            'k1_wl',

```

```

        'k2_w1',
        'k3_w1',
        'k1_b1',
        'k2_b1',
        'k3_b1',
        'k1_m1',
        'k2_m1',
        'k3_m1',
        'k1_t1',
        'k2_t1',
        'k3_t1']
    )

In [34]: control_fit_ins = batch_fit(control_mats_ins, condition='INS', group='control')
        alfa1_fit_ins = batch_fit(alfa1_mats_ins, condition='INS', group='alfa1')
        dpoc_fit_ins = batch_fit(copd_mats_ins, condition='INS', group='dpoc')

In [35]: all_fit_ins = pandas.concat(
        [control_fit_ins, alfa1_fit_ins, dpoc_fit_ins], ignore_index=True
    )

In [36]: all_fit_ins['k1_k2_w1'] = all_fit_ins['k1_w1'] - all_fit_ins['k2_w1']

```

7 Correção ajuste Inspiração Vs Expiração

```

In [45]: def find_match(patient_ins, patients_exp):
        pivot_name = patient_ins.patient_name
        for patient_exp in patients_exp:
            if patient_exp.patient_name == pivot_name:
                return patient_exp

def eval_patient(patient, fit_pars):
    c_hist_mass, p_hist_vol, _ = process_correc_hist(patient)
    return c_hist_mass, fun_eval(fit_pars, c_hist_mass)

def eval_patient_correc(match, fit_pars, patient_ins):
    c_hist_mass_match, p_hist_vol_match, _ = process_correc_hist(match)
    c_hist_mass_ins, p_hist_vol_match_ins, _ = process_correc_hist(patient_ins)

    t_mass_ins = c_hist_mass_ins[-1]
    t_mass_match = c_hist_mass_match[-1]

    c_hist_mass_match = c_hist_mass_match[c_hist_mass_match <= t_mass_ins]

    return c_hist_mass_match, fun_eval(fit_pars, c_hist_mass_match)

```

```

def process_correc_hist(patient):
    hu_values = patient.whole_lung.huValues
    hist_vol = patient.whole_lung.volumePerDensity
    hist_mass = patient.whole_lung.massPerDensity

    hu_values_mass, hist_mass = crop_hist(hu_values, hist_mass)
    hu_values_vol, hist_vol = crop_hist(hu_values, hist_vol)

    c_hist_mass = cumsum_hist(hist_mass)
    c_hist_vol = cumsum_hist(hist_vol)

    p_hist_vol = c_hist_vol / c_hist_vol[-1] * 100

    return c_hist_mass, p_hist_vol, c_hist_vol

def batch_correction(patients_ins, patients_exp, group):
    rows = []
    for patient_ins in patients_ins:
        exp_match = find_match(patient_ins, patients_exp)

        if exp_match is None:
            continue

        fit_exp = fit_patient(exp_match, lung_part='whole_lung')
        fit_ins = fit_patient(patient_ins, lung_part='whole_lung')

        c_hist_mass_exp, p_hist_vol_exp, c_hist_vol_exp = \
            process_correc_hist(exp_match)

        c_hist_mass_ins, p_hist_vol_ins, c_hist_vol_ins = \
            process_correc_hist(patient_ins)

        m_ins = [calc_mx(
            c_hist_mass_ins,
            p_hist_vol_ins,
            p=p
        ) for p in [3, 15, 50]]

        m_exp = [calc_mx(
            c_hist_mass_exp, p_hist_vol_exp, p=p) for p in [3, 15, 50]]

        m_ins_c = [calc_mx(
            c_hist_mass_ins,
            p_hist_vol_ins,
            p=p,

```

```

        comp=True
    ) for p in [3, 15, 50]]

m_exp_c = [calc_mx(
    c_hist_mass_exp,
    p_hist_vol_exp,
    p=p,
    comp=True
) for p in [3, 15, 50]]

c_hist_mass_exp, curve_exp = eval_patient(exp_match, fit_exp)
c_hist_mass_ins, curve_ins = eval_patient(patient_ins, fit_ins)
c_hist_mass_correc, curve_correc = eval_patient_correc(
    exp_match, fit_ins, patient_ins
)

m_ins_curve = \
    [calc_mx(c_hist_mass_ins, curve_ins, p=p) for p in [3, 15, 50]]
m_exp_curve = \
    [calc_mx(c_hist_mass_exp, curve_exp, p=p) for p in [3, 15, 50]]
m_correc_curve = \
    [calc_mx(c_hist_mass_correc, curve_correc, p=p) for p in [3, 15, 50]]

_, _, _, hu_values_mass_exp = \
    process_hist(exp_match, lung_part='whole_lung')
p15_exp_wl = \
    calc_p(hu_values_mass_exp, p_hist_vol_exp, p=15)
ra_exp_wl = \
    calc_ra(hu_values_mass_exp, p_hist_vol_exp, ra=-950)

m_ins_curve_c = [calc_mx(
    c_hist_mass_ins,
    curve_ins,
    p=p,
    comp=True
) for p in [3, 15, 50]]

m_exp_curve_c = [calc_mx(
    c_hist_mass_exp,
    curve_exp,
    p=p,
    comp=True
) for p in [3, 15, 50]]

m_correc_curve_c = [calc_mx(
    c_hist_mass_correc,
    curve_correc,
    p=p,

```

```

        comp=True
    ) for p in [3, 15, 50]]

rows.append(
    [patient_ins.patient_name,
     group,
     c_hist_mass_ins[-1],
     c_hist_vol_ins[-1],
     c_hist_mass_exp[-1],
     c_hist_vol_exp[-1],

     *fit_ins,
     *fit_exp,
     p15_exp_wl,
     ra_exp_wl,
     *m_ins,
     *m_exp,
     *m_ins_c,
     *m_exp_c,
     *m_ins_curve,
     *m_exp_curve,
     *m_correc_curve,
     *m_ins_curve_c,
     *m_exp_curve_c,
     *m_correc_curve_c]

)

return pandas.DataFrame(
    rows,
    columns=[
        'nome',
        'grupo',

        'mass_total_ins_wl',
        'volume_total_ins_wl',
        'mass_total_exp_wl',
        'volume_total_exp_wl',

        'k1_ins_wl_correc',
        'k2_ins_wl_correc',
        'k3_ins_wl_correc',

        'k1_exp_wl_correc',
        'k2_exp_wl_correc',
        'k3_exp_wl_correc',

        'p15_exp_wl',
        'ra_exp_wl',

```

```

        'm3_ins_wl',
        'm15_ins_wl',
        'm50_ins_wl',

        'm3_exp_wl',
        'm15_exp_wl',
        'm50_exp_wl',

        'm3c_ins_wl',
        'm15c_ins_wl',
        'm50c_ins_wl',
        'm3c_exp_wl',
        'm15c_exp_wl',
        'm50c_exp_wl',

        'm3_ins_wl_curve',
        'm15_ins_wl_curve',
        'm50_ins_wl_curve',

        'm3_exp_wl_curve',
        'm15_exp_wl_curve',
        'm50_exp_wl_curve',

        'm3_correc_wl_curve',
        'm15_correc_wl_curve',
        'm50_correc_wl_curve',

        'm3c_ins_wl_curve',
        'm15c_ins_wl_curve',
        'm50c_ins_wl_curve',

        'm3c_exp_wl_curve',
        'm15c_exp_wl_curve',
        'm50c_exp_wl_curve',

        'm3c_correc_wl_curve',
        'm15c_correc_wl_curve',
        'm50c_correc_wl_curve',
    ])

```

```

In [46]: dados_correcao_controle = batch_correction(
        control_mats_ins, control_mats_exp, 'controle'
    )

    dados_correcao_dpoc = batch_correction(
        copd_mats_ins, copd_mats_exp, 'dpoc'
    )

```



```

dados_correcao_alfa1 = batch_correction(
    alfa1_mats_ins, alfa1_mats_exp, 'alfa1'
)

```

```

In [47]: todos_dados_correcao = pandas.concat(
    [dados_correcao_controle, dados_correcao_dpoc, dados_correcao_alfa1],
    ignore_index=True
)

```

8 Importa tabela com TFP

```

In [48]: tfp = pandas.read_csv('../../datasets/tabela_completa.csv')

```

```

In [49]: tabela_fit_tfp = pandas.merge(
    left=all_fit_ins, right=tfp, left_on='nome', right_on='nome'
)

```

```

In [50]: tabela_completa = tabela_fit_tfp.merge(
    right=all_patients, left_on='nome', right_on='name'
)

```

```

In [51]: tabela_completa_correcao = pandas.merge(
    left=tabela_completa, right=todos_dados_correcao, left_on='nome', right_on='nome'
)

```

```

In [53]: tabela_completa_correcao.to_csv(
    'dataset_correcao_trunc_resultados_mass_vol_total.csv'
)

```

Apêndice B

Características da Amostra

Características da Amostra

May 18, 2019

```
In [1]: carga <- read.csv('../..//datasets/carga_tabagica_dosagem.csv', sep=';')
        dados <- read.csv(
          '..notebooks/Fracoas_Histograma/dataset_completo_ao_trunc.csv',
          sep=';'
        )
```

1 Comparação Idade (anos)

```
In [2]: suppressWarnings(
        pairwise.wilcox.test(dados$idade, dados$group_x, p.adj='fdr')
      )
```

```
Out[2]:
      Pairwise comparisons using Wilcoxon rank sum test

data: dados$idade and dados$group_x

      alfa1 control
control 0.00013 -
dpoc    0.07655 2.5e-06

P value adjustment method: fdr
```

2 Comparação Altura (cm)

```
In [3]: suppressWarnings(
        pairwise.wilcox.test(dados$altura, dados$group_x, p.adj='fdr')
      )
```

```
Out[3]:
      Pairwise comparisons using Wilcoxon rank sum test

data: dados$altura and dados$group_x

      alfa1 control
control 0.63 -
dpoc    0.63 0.23
```

```
P value adjustment method: fdr
```

3 Comparação Peso (kg)

```
In [4]: suppressWarnings(  
        pairwise.wilcox.test(dados$peso, dados$group_x, p.adj='fdr')  
      )
```

```
Out[4]:  
  
        Pairwise comparisons using Wilcoxon rank sum test  
  
data:  dados$peso and dados$group_x  
  
      alfa1 control  
control 0.35  -  
dpoc    0.99  0.35  
  
P value adjustment method: fdr
```

4 Comparação IMC (kg/m2)

```
In [5]: suppressWarnings(  
        pairwise.wilcox.test(dados$imc, dados$group_x, p.adj='fdr')  
      )
```

```
Out[5]:  
  
        Pairwise comparisons using Wilcoxon rank sum test  
  
data:  dados$imc and dados$group_x  
  
      alfa1 control  
control 0.91  -  
dpoc    0.91  0.91  
  
P value adjustment method: fdr
```

5 Comparação Carga Tabágica (maços por ano)

```
In [6]: suppressWarnings(  
        wilcox.test(carga$carga_tabagica ~ carga$grupo, paired=FALSE, alternative = "less")  
      )
```

```
Out[6]:  
  
        Wilcoxon rank sum test with continuity correction  
  
data:  carga$carga_tabagica by carga$grupo
```

```
W = 62.5, p-value = 0.000633
alternative hypothesis: true location shift is less than 0
```

6 Comparação Tempo diagnóstico (anos)

```
In [7]: suppressWarnings(  
        wilcox.test(  
          carga$tempo_diagnostico ~ carga$grupo,  
          paired=FALSE, alternative = "greater"  
        )  
      )
```

```
Out[7]:  
  
Wilcoxon rank sum test with continuity correction  
  
data: carga$tempo_diagnostico by carga$grupo  
W = 241.5, p-value = 0.01231  
alternative hypothesis: true location shift is greater than 0
```

7 Comparação Dosagem Enzimática (mg/dL)

```
In [8]: suppressWarnings(  
        wilcox.test(  
          carga$dosagem_enzimatica ~ carga$grupo,  
          paired=FALSE, alternative = "less"  
        )  
      )
```

```
Out[8]:  
  
Wilcoxon rank sum test with continuity correction  
  
data: carga$dosagem_enzimatica by carga$grupo  
W = 20.5, p-value = 3.265e-06  
alternative hypothesis: true location shift is less than 0
```

8 Comparação DLCO (ml/min/mmHg)

```
In [9]: suppressWarnings(  
        pairwise.wilcox.test(dados$dlco_a, dados$group_x, p.adj="fdr")  
      )
```

```
Out[9]:  
  
Pairwise comparisons using Wilcoxon rank sum test
```

```
data: dados$dlco_a and dados$group_x
```

```
      alfa1 control
control 8.4e-09 -
dpoc    0.14   3.1e-06
```

```
P value adjustment method: fdr
```

9 Comparação DLCO (%)

```
In [10]: suppressWarnings(  
  pairwise.wilcox.test(dados$dlco_p, dados$group_x, p.adj="fdr")  
)
```

Out[10]:

```
Pairwise comparisons using Wilcoxon rank sum test
```

```
data: dados$dlco_p and dados$group_x
```

```
      alfa1 control
control 1.1e-06 -
dpoc    0.10406 0.00024
```

```
P value adjustment method: fdr
```

10 Comparação DLCO/CPT (ml/min/mmHg/L)

```
In [11]: dados$dlco_cpt <- dados$dlco_a / dados$cpt_a  
  suppressWarnings(  
    pairwise.wilcox.test(dados$dlco_cpt, dados$group_x, p.adj="fdr")  
  )
```

Out[11]:

```
Pairwise comparisons using Wilcoxon rank sum test
```

```
data: dados$dlco_cpt and dados$group_x
```

```
      alfa1 control
control 3.4e-10 -
dpoc    0.063   3.3e-10
```

```
P value adjustment method: fdr
```

11 Comparação DLCO/VA (ml/min/mmHg/L)

```
In [12]: suppressWarnings(  
  pairwise.wilcox.test(dados$dlco_va_a, dados$group_x, p.adj="fdr")  
)
```

```
)
```

Out[12]:

```
Pairwise comparisons using Wilcoxon rank sum test

data: dados$dlco_va_a and dados$group_x

      alfa1 control
control 6.9e-06 -
dpoc    0.15    6.9e-06

P value adjustment method: fdr
```

12 Comparação DLCO/VA (%)

```
In [13]: suppressWarnings(
  pairwise.wilcox.test(dados$dlco_va_p, dados$group_x, p.adj="fdr")
)
```

Out[13]:

```
Pairwise comparisons using Wilcoxon rank sum test

data: dados$dlco_va_p and dados$group_x

      alfa1 control
control 1.6e-05 -
dpoc    0.13663 0.00078

P value adjustment method: fdr
```

13 Comparação VEF1 (L)

```
In [14]: suppressWarnings(
  pairwise.wilcox.test(dados$vef1_a, dados$group_x, p.adj="fdr")
)
```

Out[14]:

```
Pairwise comparisons using Wilcoxon rank sum test

data: dados$vef1_a and dados$group_x

      alfa1 control
control 1.6e-07 -
dpoc    0.37    1.6e-07

P value adjustment method: fdr
```

14 Comparação VEF1 (%)

```
In [15]: suppressWarnings(  
    pairwise.wilcox.test(dados$vef1_p, dados$group_x, p.adj="fdr")  
)
```

```
Out[15]:  
  
    Pairwise comparisons using Wilcoxon rank sum test  
  
data: dados$vef1_p and dados$group_x  
  
      alfa1 control  
control 1.8e-07 -  
dpoc    0.12   1.4e-08  
  
P value adjustment method: fdr
```

15 Comparação VEF1 /CVF

```
In [16]: suppressWarnings(  
    pairwise.wilcox.test(dados$vef1_cvf, dados$group_x, p.adj="fdr")  
)
```

```
Out[16]:  
  
    Pairwise comparisons using Wilcoxon rank sum test  
  
data: dados$vef1_cvf and dados$group_x  
  
      alfa1 control  
control 9.2e-08 -  
dpoc    0.19   1.2e-08  
  
P value adjustment method: fdr
```

16 Comparação Volume Pulmonar Total (L)

```
In [17]: suppressWarnings(  
    pairwise.wilcox.test(dados$volume_total_wl, dados$group_x, p.adj="fdr")  
)
```

```
Out[17]:  
  
    Pairwise comparisons using Wilcoxon rank sum test  
  
data: dados$volume_total_wl and dados$group_x  
  
      alfa1 control  
control 0.0046 -
```



```
dpoc    0.1081 0.0715
```

```
P value adjustment method: fdr
```

17 Comparação Massa Pulmonar Total (g)

```
In [18]: suppressWarnings(  
        pairwise.wilcox.test(dados$mass_total_wl, dados$group_x, p.adj="fdr")  
        )
```

```
Out[18]:
```

```
Pairwise comparisons using Wilcoxon rank sum test
```

```
data: dados$mass_total_wl and dados$group_x
```

```
      alfa1 control  
control 1      -  
dpoc    1      1
```

```
P value adjustment method: fdr
```

Apêndice C

Testes Estatísticos

Testes Estatísticos

May 17, 2019

1 Importa tabelas

```
In [11]: dados <- read.csv('dataset_completo_nao_trunc.csv', sep=';')
```

2 Teste Wilcoxon M15 Vs Grupos

2.0.1 Pulmão Completo

```
In [12]: suppressWarnings(  
  pairwise.wilcox.test(dados$m15_wl, dados$group_x, p.adj='fdr')  
)
```

```
Out[12]:  
  
Pairwise comparisons using Wilcoxon rank sum test  
  
data: dados$m15_wl and dados$group_x  
  
      alfa1 control  
control 5e-07 -  
dpoc    0.0076 0.0065  
  
P value adjustment method: fdr
```

2.0.2 Terço Basal

```
In [14]: suppressWarnings(  
  pairwise.wilcox.test(dados$m15_bl, dados$group_x, p.adj='fdr')  
)
```

```
Out[14]:  
  
Pairwise comparisons using Wilcoxon rank sum test  
  
data: dados$m15_bl and dados$group_x  
  
      alfa1 control  
control 5.5e-05 -  
dpoc    0.00037 0.17842  
  
P value adjustment method: fdr
```

2.0.3 Terço Médio

```
In [57]: suppressWarnings(  
    pairwise.wilcox.test(dados$m15_ml,dados$group_x, p.adj='fdr')  
)
```

```
Out[57]:  
  
    Pairwise comparisons using Wilcoxon rank sum test  
  
data: dados$m15_ml and dados$group_x  
  
      alfa1 control  
control 5e-07 -  
dpoc    0.0093 0.0093  
  
P value adjustment method: fdr
```

2.0.4 Terço Apical

```
In [15]: suppressWarnings(  
    pairwise.wilcox.test(dados$m15_tl, dados$group_x, p.adj='fdr')  
)
```

```
Out[15]:  
  
    Pairwise comparisons using Wilcoxon rank sum test  
  
data: dados$m15_tl and dados$group_x  
  
      alfa1 control  
control 0.0017 -  
dpoc    0.9024 0.0119  
  
P value adjustment method: fdr
```

3 Teste Wilcoxon M3 Vs Grupos

3.1 Pulmão Completo

```
In [16]: suppressWarnings(  
    pairwise.wilcox.test(dados$m3_wl, dados$group_x, p.adj='fdr')  
)
```

```
Out[16]:  
  
    Pairwise comparisons using Wilcoxon rank sum test  
  
data: dados$m3_wl and dados$group_x  
  
      alfa1 control  
control 2.3e-06 -
```

```
dpoc    0.0154  0.0012
```

```
P value adjustment method: fdr
```

3.2 Terço Basal

```
In [17]: suppressWarnings(  
        pairwise.wilcox.test(dados$m3_bl, dados$group_x, p.adj='fdr')  
        )
```

```
Out[17]:
```

```
Pairwise comparisons using Wilcoxon rank sum test
```

```
data: dados$m3_bl and dados$group_x
```

```
      alfa1  control  
control 1.8e-05 -  
dpoc    0.0041  0.0159
```

```
P value adjustment method: fdr
```

3.3 Terço Médio

```
In [18]: suppressWarnings(  
        pairwise.wilcox.test(dados$m3_ml, dados$group_x, p.adj='fdr')  
        )
```

```
Out[18]:
```

```
Pairwise comparisons using Wilcoxon rank sum test
```

```
data: dados$m3_ml and dados$group_x
```

```
      alfa1  control  
control 3.7e-06 -  
dpoc    0.0094  0.0033
```

```
P value adjustment method: fdr
```

3.4 Terço Apical

```
In [56]: suppressWarnings(  
        pairwise.wilcox.test(dados$m3_tl, dados$group_x, p.adj='fdr')  
        )
```

```
Out[56]:
```

```
Pairwise comparisons using Wilcoxon rank sum test
```

```
data: dados$m3_tl and dados$group_x
```

```

          alfa1 control
control 0.0002 -
dpoc    0.6737 0.0038

```

P value adjustment method: fdr

4 Teste Wilcoxon M50 Vs Grupos

4.1 Pulmão Completo

```

In [54]: suppressWarnings(
          pairwise.wilcox.test(dado$m50_wl, dado$group_x, p.adj='fdr'))

```

Out[54]:

```

          Pairwise comparisons using Wilcoxon rank sum test

data:  dado$m50_wl and dado$group_x

          alfa1 control
control 0.00013 -
dpoc    0.03741 0.09665

P value adjustment method: fdr

```

4.2 Terço Basal

```

In [53]: pairwise.wilcox.test(dados$m50_bl, dados$group_x, p.adj='fdr')

```

Out[53]:

```

          Pairwise comparisons using Wilcoxon rank sum test

data:  dados$m50_bl and dados$group_x

          alfa1 control
control 3.1e-05 -
dpoc    5.1e-05 0.84

P value adjustment method: fdr

```

4.3 Terço Médio

```

In [55]: pairwise.wilcox.test(dado$m50_ml, dado$group_x, p.adj='fdr')

```

Out[55]:

```

          Pairwise comparisons using Wilcoxon rank sum test

data:  dado$m50_ml and dado$group_x

          alfa1 control

```

```
control 6.5e-05 -
dpoc    0.041  0.064
```

P value adjustment method: fdr

4.4 Terço Apical

```
In [51]: pairwise.wilcox.test(dados$m50_tl, dados$group_x, p.adj='fdr')
```

Out[51]:

Pairwise comparisons using Wilcoxon rank sum test

data: dados\$m50_tl and dados\$group_x

```
      alfa1 control
control 0.27  -
dpoc    0.82  0.20
```

P value adjustment method: fdr

5 Teste Wilcoxon M85c Vs Grupos

5.1 Pulmão Completo

```
In [50]: pairwise.wilcox.test(dados$m15c_wl, dados$group_x, p.adj='fdr')
```

Out[50]:

Pairwise comparisons using Wilcoxon rank sum test

data: dados\$m15c_wl and dados\$group_x

```
      alfa1 control
control 0.019  -
dpoc    0.185 0.185
```

P value adjustment method: fdr

5.2 Terço Basal

```
In [48]: pairwise.wilcox.test(dados$m15c_bl, dados$group_x, p.adj='fdr')
```

Out[48]:

Pairwise comparisons using Wilcoxon rank sum test

data: dados\$m15c_bl and dados\$group_x

```
      alfa1 control
control 0.0013  -
dpoc    0.3868 0.0052
```

```
P value adjustment method: fdr
```

5.3 Terço Médio

```
In [47]: pairwise.wilcox.test(dados$m15c_ml, dados$group_x, p.adj='fdr')
```

```
Out[47]:
```

```
Pairwise comparisons using Wilcoxon rank sum test

data: dados$m15c_ml and dados$group_x

      alfa1 control
control 0.34  -
dpoc    0.34  0.92

P value adjustment method: fdr
```

5.4 Terço Apical

```
In [46]: pairwise.wilcox.test(dados$m15c_tl, dados$group_x, p.adj='fdr')
```

```
Out[46]:
```

```
Pairwise comparisons using Wilcoxon rank sum test

data: dados$m15c_tl and dados$group_x

      alfa1 control
control 0.018  -
dpoc    0.082 0.386

P value adjustment method: fdr
```

6 Teste Wilcoxon M97c Vs Grupos

6.1 Pulmão Completo

```
In [45]: pairwise.wilcox.test(dados$m3c_wl, dados$group_x, p.adj='fdr')
```

```
Out[45]:
```

```
Pairwise comparisons using Wilcoxon rank sum test

data: dados$m3c_wl and dados$group_x

      alfa1 control
control 0.011  -
dpoc    0.125 0.312

P value adjustment method: fdr
```


6.2 Terço Basal

```
In [44]: pairwise.wilcox.test(dados$m3c_bl, dados$group_x, p.adj='fdr')
```

```
Out[44]:
```

```
Pairwise comparisons using Wilcoxon rank sum test

data: dados$m3c_bl and dados$group_x

      alfa1 control
control 0.0006 -
dpoc    0.2173 0.0060

P value adjustment method: fdr
```

7 Terço Médio

```
In [43]: pairwise.wilcox.test(dados$m3c_ml, dados$group_x, p.adj='fdr')
```

```
Out[43]:
```

```
Pairwise comparisons using Wilcoxon rank sum test

data: dados$m3c_ml and dados$group_x

      alfa1 control
control 0.16  -
dpoc    0.26  0.70

P value adjustment method: fdr
```

7.1 Terço Apical

```
In [42]: pairwise.wilcox.test(dados$m3c_tl, dados$group_x, p.adj='fdr')
```

```
Out[42]:
```

```
Pairwise comparisons using Wilcoxon rank sum test

data: dados$m3c_tl and dados$group_x

      alfa1 control
control 0.014 -
dpoc    0.020 0.398

P value adjustment method: fdr
```

8 Teste Wilcoxon M50c Vs Grupos

8.1 Pulmão Completo

```
In [41]: pairwise.wilcox.test(dados$m50c_wl, dados$group_x, p.adj='fdr')
```

```
Out[41]:
```

```
Pairwise comparisons using Wilcoxon rank sum test

data: dados$m50c_wl and dados$group_x

      alfa1 control
control 0.35  -
dpoc    0.42  0.42

P value adjustment method: fdr
```

9 Terço Basal

```
In [40]: pairwise.wilcox.test(dados$m50c_bl, dados$group_x, p.adj='fdr')
```

```
Out[40]:
```

```
Pairwise comparisons using Wilcoxon rank sum test

data: dados$m50c_bl and dados$group_x

      alfa1 control
control 0.102  -
dpoc    0.617 0.022

P value adjustment method: fdr
```

9.1 Terço Médio

```
In [39]: pairwise.wilcox.test(dados$m50c_ml, dados$group_x, p.adj='fdr')
```

```
Out[39]:
```

```
Pairwise comparisons using Wilcoxon rank sum test

data: dados$m50c_ml and dados$group_x

      alfa1 control
control 0.85  -
dpoc    0.85  0.85

P value adjustment method: fdr
```

9.2 Terço Apical

```
In [38]: pairwise.wilcox.test(dados$m50c_tl, dados$group_x, p.adj='fdr')
```

```
Out[38]:
```

```
Pairwise comparisons using Wilcoxon rank sum test

data: dados$m50c_tl and dados$group_x

      alfa1 control
control 0.10  -
dpoc    0.14  0.71

P value adjustment method: fdr
```

10 Teste Wilcoxon Parâmetros do Ajuste monoexponencial Vs Grupos

11 K1

```
In [37]: pairwise.wilcox.test(dados$k1_wl, dados$group_x, p.adj='fdr')
```

```
Out[37]:
```

```
Pairwise comparisons using Wilcoxon rank sum test

data: dados$k1_wl and dados$group_x

      alfa1 control
control 1.1e-06  -
dpoc    0.0013  0.0013

P value adjustment method: fdr
```

12 K2

```
In [36]: pairwise.wilcox.test(dados$k2_wl, dados$group_x, p.adj='fdr')
```

```
Out[36]:
```

```
Pairwise comparisons using Wilcoxon rank sum test

data: dados$k2_wl and dados$group_x

      alfa1 control
control 5e-07  -
dpoc    0.00367 0.00071

P value adjustment method: fdr
```

12.1 K3

```
In [35]: pairwise.wilcox.test(dados$k3_wl, dados$group_x, p.adj='fdr')
```

```
Out[35]:
```

```
Pairwise comparisons using Wilcoxon rank sum test

data: dados$k3_wl and dados$group_x

      alfa1 control
control 0.00011 -
dpoc    0.04786 0.07719

P value adjustment method: fdr
```

12.2 K1 - K2

```
In [34]: pairwise.wilcox.test(dados$k1_k2_wl, dados$group_x, p.adj='fdr')
```

```
Out[34]:
```

```
Pairwise comparisons using Wilcoxon rank sum test

data: dados$k1_k2_wl and dados$group_x

      alfa1 control
control 1e-07 -
dpoc    0.00688 0.00031

P value adjustment method: fdr
```

13 Correlações

13.1 M15 vs DLCO (%)

```
In [33]: suppressWarnings(
  cor.test(dados$dlco_p, dados$m15_wl, method = 'spearman')
)
```

```
Out[33]:
```

```
Spearman's rank correlation rho

data: dados$dlco_p and dados$m15_wl
S = 10867, p-value = 8.66e-13
alternative hypothesis: true rho is not equal to 0
sample estimates:
rho
0.751208
```

13.2 M15 vs VEF1 (%)

```
In [32]: suppressWarnings(  
          cor.test(dados$vef1_p, dados$m15_wl, method = 'spearman')  
        )
```

```
Out[32]:  
  
          Spearman's rank correlation rho  
  
data:  dados$vef1_p and dados$m15_wl  
S = 13076, p-value = 1.156e-10  
alternative hypothesis: true rho is not equal to 0  
sample estimates:  
      rho  
0.7006334
```

14 M15 vs DLCO / CPT

```
In [30]: dados$dlco_cpt = dados$dlco_a / dados$cpt_a;
```

```
In [31]: suppressWarnings(  
          cor.test(dados$dlco_cpt, dados$m15_wl, method = 'spearman')  
        )
```

```
Out[31]:  
  
          Spearman's rank correlation rho  
  
data:  dados$dlco_cpt and dados$m15_wl  
S = 11188, p-value < 2.2e-16  
alternative hypothesis: true rho is not equal to 0  
sample estimates:  
      rho  
0.7438645
```

15 M15 vs DLCO/VA (%)

```
In [28]: suppressWarnings(  
          cor.test(dados$dlco_va_p, dados$m15_wl, method = 'spearman')  
        )
```

```
Out[28]:  
  
          Spearman's rank correlation rho  
  
data:  dados$dlco_va_p and dados$m15_wl  
S = 13173, p-value = 1.398e-10  
alternative hypothesis: true rho is not equal to 0
```

```
sample estimates:  
      rho  
0.6984266
```